

N° d'ordre : 1917

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour l'obtention du titre de

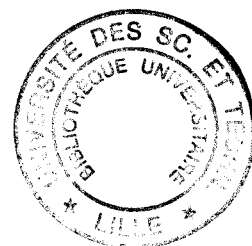
DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Guillaume GLORIAN

SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE, A PARTIR D'AMINOALCOOLS NATURELS, DE CHIRONS FERROCENIQUES AMINES OPTIQUEMENT PURS PRECURSEURS DE LIGANDS CHIRAUX

Soutenue le 28 avril 1997 devant la commission d'examen :



Président

J. BROCARD

Rapporteurs

M. GRUSELLE

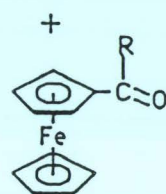
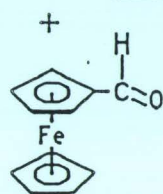
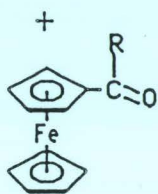
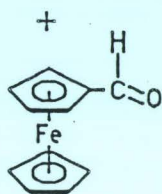
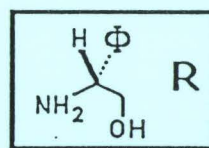
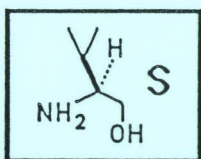
E. ROSE

Examineurs

O. RIANI

F. AGBOSSOU

L. MACIEJEWSKI

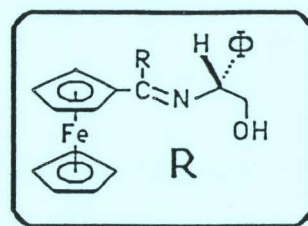
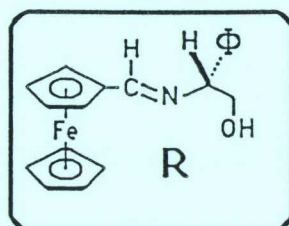
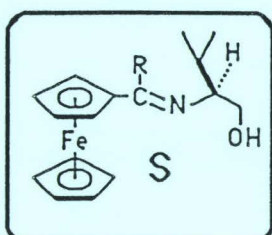
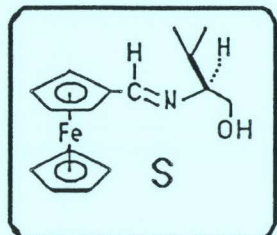


voie 1 ↓

voie 2 ↓

voie 3 ↓

voie 4 ↓

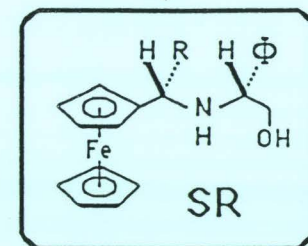
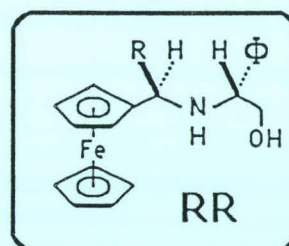
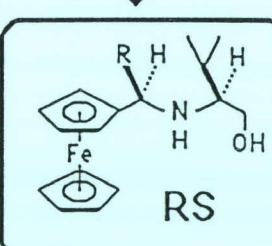
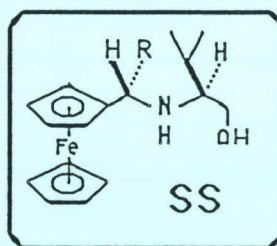


RLi* ↓

H-* ↓

RLi* ↓

H-* ↓



R	Rdt %	ed %
Me	50	80
Bu	45	>98
Ph	72	>98

R	Rdt %	ed %
Me	30	56
Bu	7	48
Ph		

R	Rdt %	ed %
Me	28	84
Bu	46	>98
Ph	66	96

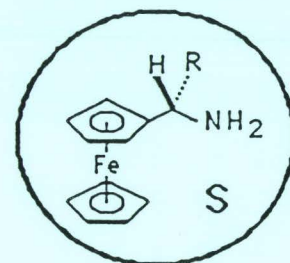
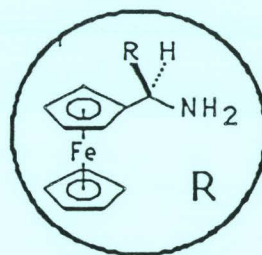
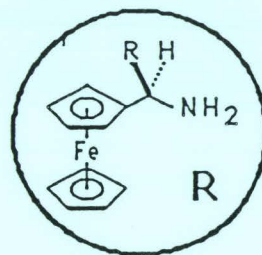
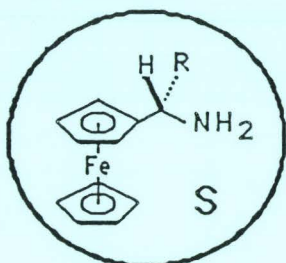
R	Rdt %	ed %
Me	41	74
Bu	26	>98
Ph	12	82

clivage ↓

Rdt et ed
faibles ↓ sans
intérêt

clivage ↓

Rdt ou ed
faibles ↓ sans
intérêt



R	Rdt %	ee %
Bu	88	>98
Ph	72	>98

R	Rdt %	ee %
Bu	61	90
Ph	50	86

épimérisation
du C benzylique
lors de l'addition de RLi

*R⁻ ou H⁻ s'introduisent à l'inverse de iPr ou Ph

A mes parents

A mes deux soeurs

A Lucien, en témoignage de mon estime et de ma gratitude

A celles et ceux qui me sont chers.....

Ce travail a été réalisé au laboratoire de synthèse organométallique, URA CNRS 402, de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, sous la direction de Monsieur J. BROCARD, professeur.

Je lui adresse toute ma reconnaissance pour les nombreux conseils qu'il m'a prodigués, pour la disponibilité, la sympathie, la patience et la compréhension dont il a toujours fait preuve à mon égard.

Monsieur M. GRUSELLE et Monsieur E. ROSE, directeurs de recherches CNRS à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris m'ont fait l'honneur de bien vouloir accepter de juger ce travail. Je leur adresse mes plus vifs remerciements.

Je remercie très vivement Monsieur O. Riant, chargé de recherches CNRS à l'Université de Paris Sud Orsay, d'avoir apporté sa caution scientifique en acceptant de juger ce travail.

Je suis très reconnaissant à Madame F. AGBOSSOU, chargée de recherche CNRS à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, pour m'avoir fait profiter de ses compétences, pour sa disponibilité et sa sympathie. Je la remercie d'avoir bien voulu juger ce travail.

Ma gratitude est acquise à Monsieur L. MACIEJEWSKI, maître de conférences à l'Université des Sciences et Technologies de Lille. Qu'il trouve ici l'expression de ma sympathie pour sa gentillesse, son humour, et l'expérience dont il a su me faire profiter.

Je tiens également à remercier J. LAMIOT, pour le temps qu'elle a gentiment consacré à la réalisation des analyses RX, et G. RICART, pour la réalisation des spectres de masse.

Je ne saurais oublier les autres membres présents ou passés du laboratoire pour les bons moments passés ensemble. Je pense particulièrement à L. Pelinski, S. Goethgheluck, C. Biot, S. Malfait, T. Mativet, qui j'en suis convaincu, garderont comme moi un excellent souvenir de ces années passées ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	2
PREMIERE PARTIE	
LES LIGANDS FERROCENIQUES	
CHIRAUX EN CATALYSE	
HOMOGENE ASYMETRIQUE	
INTRODUCTION	5
CHAPITRE I	
ETUDE DE LA CHIRALITE	
METALLOCENIQUE EN SERIE	
FERROCENIQUE	
<i>I - ETUDE DE L'ACTIVITE OPTIQUE DES FERROCENES SUBSTITUES</i>	6
A - FERROCENES SUBSTITUES EN 1,1'	6
B - FERROCENES SUBSTITUES EN 1,2 OU EN 1,3 PAR DES SUBSTITUANTS DIFFERENTS	7
C - FERROCENES SUBSTITUES PAR A ET B SUR CHAQUE CYCLE	7
<i>II - REGLES DE NOMENCLATURE DES CONFIGURATIONS ABSOLUES DES METALLOCENES</i>	8
A - CONCEPT DE LA CHIRALITE PLANAIRE	8
B - LE SYSTEME CAHN-INGOLD-PRELOG	9
C - ORDRE DES CHIRALITES	9
CHAPITRE II	
GENESE D'UNE CHIRALITE	
<i>I - INTRODUCTION DIASTEREOSELECTIVE D'UNE CHIRALITE PLANAIRE : LA REACTION CLEF D'OBTENTION DES LIGANDS FERROCENIQUES CHIRAUX</i>	10
<i>II - SYNTHESE DE LA N,N-DIMETHYL-FERROCENYL-1-ETHYLAMINE OPTIQUEMENT ACTIVE</i>	12
A - SYNTHESE DE LA N,N DIMETHYL-FERROCENYL-1-ETHYLAMINE RACEMIQUE ET RESOLUTION CHIMIQUE	13
1 - La synthèse	13
2 - Résolution chimique	14

B - UTILISATION D'AUXILIAIRES CHIRAUX : SYNTHÈSE ASYMETRIQUE DE LA N,N-DIMETHYL-FERROCENYL-(1R)-ETHYLAMINE	14
1 - Synthèse énantiosélective de l'acétate de ferrocényl-1-éthyle (auxiliaire chiral fixé sur le substrat prochiral)	14
2 - Synthèse du ferrocényl-(1R)-éthanol par catalyse asymétrique	16
3 - Obtention de la N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-éthylamine par substitution nucléophile sur l'acétate correspondant avec rétention de configuration	16
C - RESOLUTION CINETIQUE DU FERROCENYL-1-ETHANOL RACEMIQUE PAR VOIE ENZYMATIQUE	20
1 - La résolution enzymatique	20
2 - Estérification enzymatique du ferrocényl-1-éthanol	21

CHAPITRE III LES LIGANDS FERROCENIQUES CHIRAUX ET LEURS APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMETRIQUE

<i>I - LES FERROCENYLPHOSPHINES CHIRALES</i>	23
A - INTRODUCTION DU GROUPE PR ₂ SUR LA N,N-DIMETHYL-FERROCENYL-(1R)-ETHYLAMINE	23
B - SUBSTITUTION DU GROUPE DIMETHYLAMINO	24
1 - Substitution par un groupement dialkylamino	25
2 - Substitution par un groupement alcooxy	26
3 - Substitution par un groupement hydroxy	27
4 - Substitution par un groupement alkyle	27
5 - Substitution par un groupement phosphino	29
<i>II - APPLICATIONS DES FERROCENYLPHOSPHINES CHIRALES EN HYDROGENATION ASYMETRIQUE</i>	32
A - HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES OLEFINES	32
1 - Hydrogénation de précurseurs d'acides aminés	32
2 - Hydrogénation des acides acryliques et de leurs esters	36
B - HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES CETONES	37
1 - Hydrogénation des cétones simples	37
2 - Hydrogénation des cétones fonctionnalisées	38
<i>III - LES AMINOALCOOLS FERROCENIQUES CHIRAUX ET LEURS APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMETRIQUE</i>	40
OBJECTIF DE NOTRE ETUDE	45
BIBLIOGRAPHIE	46

**DEUXIEME PARTIE
SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE
D'AMINES FERROCENIQUES
OPTIQUEMENT PURES**

**CHAPITRE I
CHOIX DE L'AUXILIAIRE CHIRAL**

INTRODUCTION	52
<i>I - SYNTHESE DES α-AMINOACIDES : INTRODUCTION DE LA FONCTION COOH</i>	52
<i>II - SYNTHESE D'AMINES PRIMAIRES OPTIQUEMENT ACTIVES</i>	53
A - SYNTHESE VIA L'ALKYLATION D'UNE IMINE PROCHIRALE	53
B - SYNTHESE VIA LA REDUCTION D'UNE IMINE PROCHIRALE	55
OBJECTIF	57

**CHAPITRE II
SYNTHESE DES ALDIMINES
FERROCENIQUES PROCHIRALES
A PARTIR DU (S)-VALINOL ET DU
(R)-PHENYLGLYCINOL**

INTRODUCTION	58
<i>I - DETERMINATION DES CONDITIONS DE REACTION</i>	58
<i>II - SYNTHESES ET OPTIMISATION</i>	60
<i>III - DETERMINATION DE LA PURETE OPTIQUE DES AMINOALCOOLS COMMERCIAUX</i>	62
CONCLUSION	64

CHAPITRE III
ADDITIONS NUCLEOPHILES SUR LES
IMINOALCOOLS FERROCENIQUES
CHIRAUX

GENERALITE : L'INDUCTION ASYMETRIQUE	65
<i>I - INTRODUCTION DU GROUPE METHYLE SUR LE CARBONE</i> <i>α-FERROCENIQUE</i>	66
A - AU DEPART DU (S)-VALINOL	66
1 - Addition du méthyllithium	66
2 - Etude de la sélectivité par RMN du proton	67
3 - Est-il possible d'obtenir le diastéréoisomère (5b) de manière majoritaire ?	68
4 - Détermination de la configuration absolue du nouveau centre chiral créé : identification du diastéréoisomère majoritaire obtenu selon chaque procédure	71
B - CONSEQUENCES DE CES RESULTATS . GENERALISATION	73
C - AU DEPART DU (R)-PHENYLGLYCINOL	75
1 - Addition du méthyllithium sur l'aldimine (R)-(3)	75
2 - Addition de NaBH ₄ sur la cétimine de l'acétylferrocène	76
<i>II - INTRODUCTION DU GROUPE PHENYLE SUR LE CARBONE</i> <i>α-FERROCENIQUE</i>	77
A - AU DEPART DU (S)-VALINOL	77
B - AU DEPART DU (R)-PHENYLGLYCINOL	78
1 - Addition du phényllithium sur l'aldimine (R)-(3)	78
2 - Détermination de l'excès diastéréoisomérique	80
<i>III - INTRODUCTION DU GROUPE n-BUTYLE SUR LE CARBONE</i> <i>α-FERROCENIQUE</i>	82
A - AU DEPART DU (S)-VALINOL	82
1 - Addition du n-butyllithium sur l'aldimine (S)-(1)	82
2 - Détermination de l'excès diastéréoisomérique	83
B - AU DEPART DU (R)-PHENYLGLYCINOL	85
1 - Addition du n-butyllithium sur l'aldimine (R)-(3)	85
2 - Confirmation de l'excès diastéréoisomérique	86
CONCLUSION	88

CHAPITRE IV
ETUDE DES FACTEURS CONTRÔLANT
LA STEREOCHIMIE DE L'ATTAQUE
NUCLEOPHILE SUR LES
IMINOALCOOLS FERROCENIQUES

INTRODUCTION	90
<i>I - ISOMERIE GEOMETRIQUE DES IMINES</i>	90
<i>II - ETUDE CONFORMATIONNELLE DES IMINOALCOOLS FERROCENIQUES CHIRAUX : NOTION DE CONTRAINTE 1,3-ALLYLIQUE</i>	93
A - LA CONTRAINTE 1,3-ALLYLIQUE	94
B - APPLICATION A NOTRE ETUDE	94
<i>III - STEREOCHIMIE DES ATTAQUES NUCLEOPHILES SUR LES IMINOALCOOLS FERROCENIQUES</i>	95
A - CONTRAINTE 1,3-ALLYLIQUE ET SYNTHÈSE ASYMETRIQUE	95
B - APPLICATIONS AUX IMINES	97
1 - Cas où seul un volume inerte est présent sur la molécule	97
2 - Cas des iminoalcools ferrocéniques	99

CHAPITRE V
OBTENTION DES FERROCENYLALKYLAMINES
CHIRALES

INTRODUCTION	104
<i>A LA RECHERCHE DE NOUVEAUX GROUPES CHIRAUX METALLO-ORIENTEURS</i>	105
1) Ferrocényl-acétal	105
2) Ferrocényl-sulfoxydes	106
3) Les ferrocényl-2-oxazolines	109
4) Les ferrocénylalkylamines	111
a - le N-(méthoxyméthyl-(2S)-pyrrolidinyl)méthylferrocène (ou Fc(S)MP)	111
b - ferrocénylalkylamine cyclique	112
c - la N,N-diméthyl-ferrocénylpropylamine	112

<i>VERS DE NOUVEAUX LIGANDS FERROCENIQUES A CHIRALITE PLANAIRE</i>	114
<i>PERFORMANCES EN CATALYSE ENANTIOSELECTIVE DES NOUVEAUX LIGANDS FERROCENIQUES 1,2-DISUBSTITUES</i>	116
1) Hydrosylation	
2) Couplage de Grignard	
3) Substitutions allyliques	
4) Addition du diéthylzinc sur des aldéhydes aromatiques	
<i>I - RECHERCHE D'UNE STRATEGIE SYNTHETIQUE EFFICACE</i>	119
<i>II - SYNTHESE ASYMETRIQUE AU DEPART DU (R)-PHENYLGLYCINOL</i>	122
A - CLIVAGE DES AMINOALCOOLS FERROCENIQUES	122
B - CONFIRMATION EXPERIMENTALE DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DES FERROCENYLALKYLAMINES CHIRALES	123
1 - La ferrocénylbenzylamine	123
2 - La ferrocényl-1-pentylamine	128
C - PURETE OPTIQUE DES FERROCENYLALKYLAMINES CHIRALES	129
1 - Méthode employée	129
2 - Pureté optique de la ferrocénylbenzylamine (R)-(17)	131
3 - Pureté optique de la ferrocényl-(1R)-pentylamine (R)-(18)	134
<i>III - SYNTHESE ASYMETRIQUE AU DEPART DU (S)-VALINOL</i>	137
A - CLIVAGE DES AMINOALCOOLS	137
B - CONFIGURATION ABSOLUE DES FERROCENYLALKYLAMINES CHIRALES	137
1 - La ferrocénylbenzylamine	137
2 - La ferrocényl-1-pentylamine	138
C - PURETE OPTIQUE DES FERROCENYLALKYLAMINES CHIRALES	138
1 - La ferrocénylbenzylamine (S)-(17)	138
2 - La ferrocényl-(1S)-pentylamine (S)-(18)	140
<i>IV - EVOLUTION DE LA PURETE OPTIQUE DES INTERMEDIARES AU COURS DE LA SYNTHESE</i>	141
A - BILAN	141
B - ORIGINE DE LA RACEMISATION	142
1 - Sur quel site chiral ?	142
2 - Au cours de quelle étape ?	143
3 - Par quel mécanisme ?	144

4 - Sur quel intermédiaire de synthèse ?	144
5 - Par quels intermédiaires réactionnels ?	146

CONCLUSION	150
------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	151
---------------	-----

CONCLUSION GENERALE	156
---------------------	-----

TROISIEME PARTIE PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES	159
-----------------------	-----

CHAPITRE I PROCEDURES

<i>I - CONDENSATION DU FERROCENE-CARBOXALDEHYDE SUR LES AMINOALCOOLS NATURELS</i>	161
---	-----

<i>II - REDUCTION DES IMINES FERROCENIQUES PAR LE BOROHYDRURE DE SODIUM</i>	161
---	-----

<i>III - ALKYLATION DES IMINES FERROCENIQUES</i>	161
--	-----

<i>IV - SYNTHÈSE DE LA FERROCENYL-BUTYL-CETONE</i>	162
--	-----

<i>V - SYNTHÈSE DES CETIMINES FERROCENIQUES</i>	163
---	-----

<i>VI - CLIVAGE DES AMINOALCOOLS FERROCENIQUES</i>	164
--	-----

<i>VII - PREPARATION DES AMIDES FERROCENIQUES</i>	164
---	-----

<i>VIII - DIMETHYLATION DE LA FERROCENYL-1-PENTYLAMINE</i>	165
--	-----

CHAPITRE II CARACTERISATION DES MOLECULES SYNTHETISEES

<i>I - LES AMINOALCOOLS FERROCENIQUES</i>	166
---	-----

A - NON SUBSTITUES SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE	166
--	-----

B - SUBSTITUES PAR UN GROUPE METHYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE	170
--	-----

C - SUBSTITUES PAR UN GROUPE PHENYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE	176
D - SUBSTITUES PAR UN GROUPE n-BUTYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE	181
<i>II - CETONE FERROCENIQUE</i>	187
<i>III - AMINES FERROCENIQUES</i>	189
A - AMINES PRIMAIRES	189
B - AMINE TERTIAIRE	192
<i>IV - IMINES FERROCENIQUES INTERMEDIAIRES</i>	194
<i>V - AMIDES FERROCENIQUES</i>	197

ANNEXES

INTRODUCTION GENERALE

La connaissance, depuis le siècle dernier, de la relation existant entre la pureté optique d'un composé chiral et son activité biologique, a donné une impulsion à la mise en oeuvre de méthodes de synthèse efficaces donnant accès à des molécules énantiomériquement enrichies ou pures.

En effet, les deux énantiomères d'une molécule chirale peuvent avoir des activités biologiques totalement opposées.

Cette différence d'activité est le résultat d'une réponse biologique spécifique des organismes vivants liée à la formation de complexes diastéréoisomériques entre les substrats chiraux extérieurs (par exemple, les médicaments) et les récepteurs optiquement purs de ces organismes.

Ces récepteurs sont, en effet, eux-même constitués d' α -aminoacides L, des carbohydrates D, ou de macromolécules repliées autour d'un centre actif, formant une poche chirale où se trouve le site actif sur lequel a lieu la transformation chimique.

Ainsi, la thalidomide sous forme racémique, vendue comme tranquillisant puissant et administré aux femmes enceintes dans les années 1960, fut la cause de nombreuses morts fœtales et malformations congénitales. En effet, si l'isomère (R) est un tranquillisant, l'isomère (S) est tératogène.

Actuellement, en usage pharmaceutique, l'énantiomère biologiquement inactif (ou distomère) est considéré de plus en plus comme une impureté.

La préparation de composés organiques optiquement purs peut être effectuée par résolution chimique ou enzymatique d'un mélange racémique, et par synthèse asymétrique.

La synthèse asymétrique implique la création d'un ou plusieurs centres chiraux à partir d'un composé prochiral en présence d'un agent optiquement actif :

- en quantité stoechiométrique, fixé sur le substrat à transformer jusqu'à l'ultime étape de clivage, puis, régénéré en fin de réaction (auxiliaire chiral)
- en quantité catalytique, additionné au milieu réactionnel (catalyseur chiral).

D'autre part, la préparation de substances optiquement enrichies nécessite l'existence de méthodes de détermination de la sélectivité des réactions définie en terme d'excès énantiomérique (noté ee) ou d'excès diastéréoisomérique (noté ed).

Trois grandes techniques d'analyse sont connues et peuvent être exploitées :

- 1) mesures des pouvoirs rotatoires et comparaison par rapport à des valeurs connues
- 2) analyse chromatographique sur phase stationnaire chirale pour la séparation directe d'énantiomères, ou sur phase stationnaire achirale après conversion des énantiomères en diastéréoisomères.

3) analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN), soit après addition d'un agent optiquement actif susceptible de différencier les déplacements chimiques de certains signaux d'un mélange d'énantiomères, soit après conversion des énantiomères en diastéréoisomères.

Cependant, si nous considérons l'ensemble des méthodes découvertes pour produire des énantiomères purs, force est de constater qu'il demeure un domaine à explorer.

Plus précisément, les méthodes efficaces de synthèse asymétrique de dérivés ferrocéniques dotés de chiralité planaire sont actuellement peu nombreuses malgré leur intérêt biologique et leurs applications en catalyse homogène asymétrique en tant que ligands performants.

Notre étude concerne la synthèse asymétrique de dérivés ferrocéniques optiquement actifs utilisés comme auxiliaires chiraux en catalyse énantiosélective.

Le potentiel catalytique remarquable qu'offre la chiralité planaire, nous a conduit à orienter ce travail vers l'obtention de nouveaux synthons chiraux (chirons), précurseurs de synthèse d'une chiralité planaire contrôlée par transfert de chiralité.

PREMIERE PARTIE

**LES LIGANDS FERROCENIQUES
CHIRAUX EN CATALYSE
HOMOGENE ASYMETRIQUE**

INTRODUCTION

Les dérivés ferrocéniques chiraux bénéficient depuis la dernière décennie d'une attention toute particulière par leurs applications intéressantes en synthèse asymétrique en tant que ligands.

Depuis la synthèse de la N,N-diméthyl-[(S)-diphénylphosphino-2-ferrocényl]-
-(1R)-éthylamine [(R)-(S)-PPFA] élaborée par T. Hayashi en 1974 [1], cette chimie n'a cessé d'évoluer.

Actuellement, de multiples ferrocénylphosphines sont connues et donnent de bons résultats en catalyse asymétrique.

De même, un certain nombre d'aminoalcools ferrocéniques chiraux ont également été élaborés et sont eux aussi dotés du même pouvoir catalytique et inductif.

La capacité d'induction asymétrique de ces ligands provient de leur caractéristique spécifique : la présence de la chiralité métallocénique (ou chiralité planaire).

Ainsi, cette partie bibliographique sera tout d'abord consacrée à l'étude de la chiralité métallocénique en série ferrocénique. Ensuite, on s'intéressera à la stratégie de synthèse permettant l'obtention expérimentale de la chiralité planaire en série ferrocénique, véritable étape clef dans la synthèse des ligands ferrocéniques chiraux. Enfin, une présentation des principaux ligands ferrocéniques chiraux, leur synthèse et leurs applications seront abordées.

CHAPITRE I
ETUDE DE LA CHIRALITE
METALLOCENIQUE EN SERIE
FERROCENIQUE

I - ETUDE DE L'ACTIVITE OPTIQUE DES FERROCENES SUBSTITUES : [2]

A- FERROCENES SUBSTITUES EN 1,1' :

Le ferrocène, du fait de la libre rotation des cycles, possède deux conformations qui sont en équilibre : la conformation prismatique (ou éclipsée), et la conformation antiprismatique (ou décalée) (schéma 1).

Cet équilibre conformationnel a été mis en évidence en 1958 par M. Rosenblum et R.B. Woodward [3], et confirmé en 1962 par L.N.Mulay et A. Attalla [4].

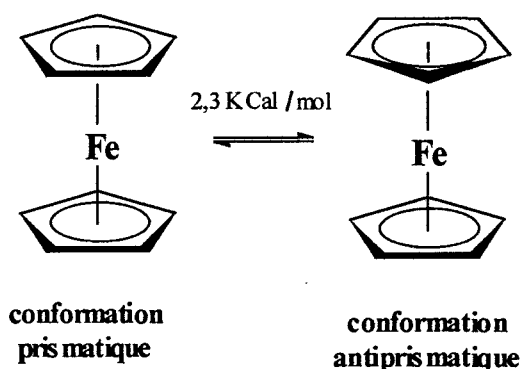


schéma 1

Parmi les différentes conformations décalées des ferrocènes substitués en 1,1', l'une d'entre elles est symétrique (schéma 2).

Ainsi, comme il existe un équilibre rapide entre les différentes conformations possibles des ferrocènes substitués en 1,1', on peut considérer avoir une "racémisation" rapide de ces dérivés qui n'ont donc pas d'activité d'optique.

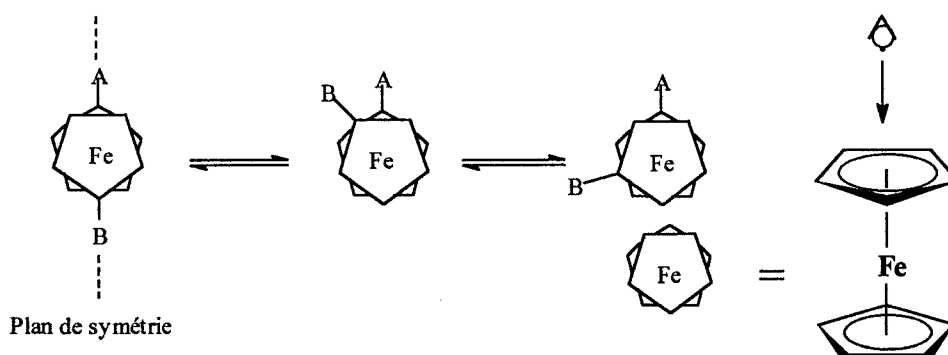


schéma 2

B - FERROCENES SUBSTITUES EN 1,2 OU EN 1,3 PAR DES SUBSTITUANTS DIFFERENTS :

Les dérivés ferrocéniques disubstitués sur le même cycle par deux substituants différents ne sont pas superposables à leur image dans un miroir (schéma 3).

Ils sont donc chiraux.

Cette chiralité est appelée chiralité métallocénique ou chiralité planaire.

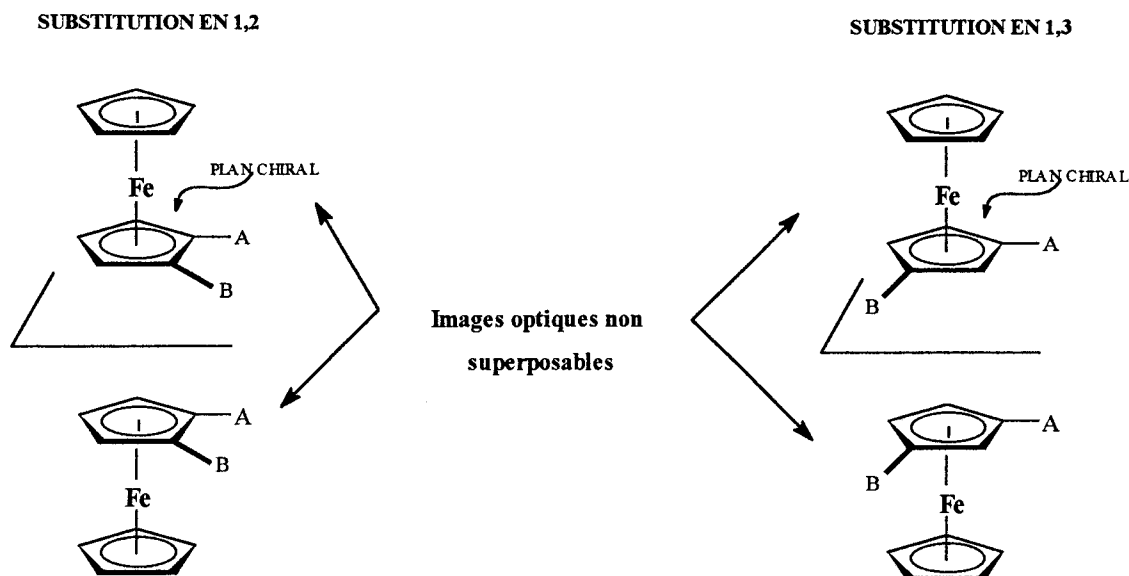


schéma 3

C - FERROCENES SUBSTITUES PAR A ET B SUR CHAQUE CYCLE :

On ne considèrera que le cas où le ferrocène est substitué par la même paire de substituants différents (A et B) sur les mêmes positions relatives (1,2 ou 1,3) de chaque cycle.

On a alors deux diastéréoisomères possibles (schéma 4).

Si les deux suites A,B suivent la même orientation lorsque l'on regarde au dessus d'un des cycles, la molécule possède un plan de symétrie et est une forme méso.

Dans le cas contraire, elle est chirale.

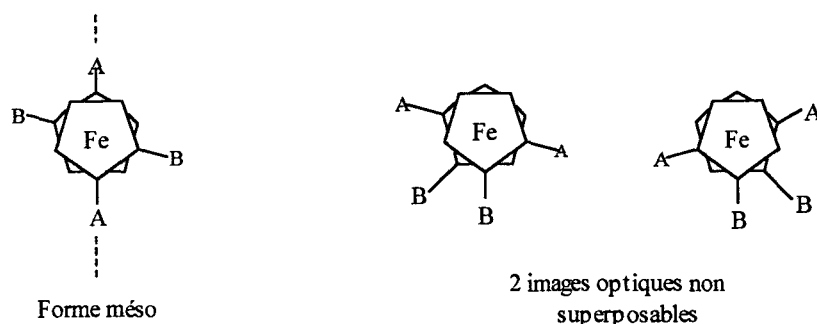


schéma 4

II - REGLES DE NOMENCLATURE DES CONFIGURATIONS ABSOLUES DES METALLOCENES : [2][5]

A - CONCEPT DE LA CHIRALITE PLANAIRE :

Considérons un observateur placé au dessus du cycle substitué à nommer regardant le long de l'axe principal de la molécule (c'est à dire l'axe C_5 du ferrocène).

Les substituants sont classés dans l'ordre de priorité décroissante :

Si l'on tourne dans le sens de rotation des aiguilles d'une montre, le ferrocène substitué sera dit (R) (ou pR), sinon il sera (S) (ou pS) (schéma 5).

Dans le cas où le cycle possède plus de 3 substituants, seuls sont pris en compte les substituants de priorité la plus élevée.

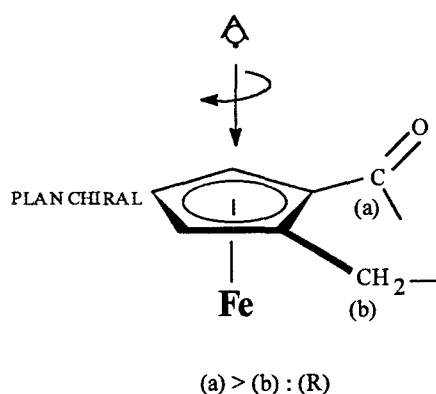


schéma 5

Si le second cycle du dérivé ferrocénique est aussi substitué, il est désigné par les notations (R') et (S') selon la même procédure, l'observateur étant situé directement face au cycle considéré.

B - LE SYSTEME CAHN - INGOLD - PRELOG :

Ce système considère les métallocènes chiraux comme des composés centrochiraux (comportant des centres de chiralité)

Chaque carbone du cycle est arbitrairement relié au métal par une simple liaison et devient alors un centre chiral lorsqu'il est substitué.

Chaque carbone du cycle est numéroté selon l'ordre de priorité des substituants.

La configuration (R) ou (S) de chaque carbone est définie après projection de chaque carbone sur un plan situé en arrière de la molécule et face à l'observateur qui regarde dans l'axe passant par le carbone ferrocénique à nommer et perpendiculaire au plan (schéma 6).

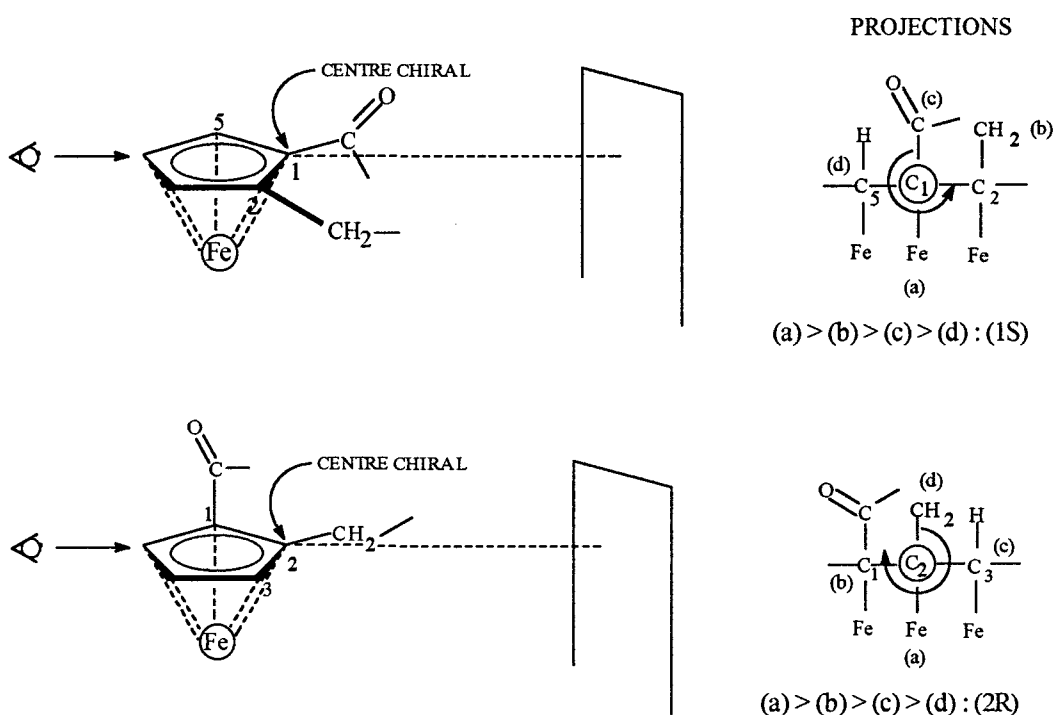


schéma 6

C - ORDRE DES CHIRALITES :

Lorsqu'un métallocène possède plusieurs types de chiralité, on les note dans l'ordre suivant : les chiralités centrales en premier, et la chiralité planaire ensuite.

CHAPITRE II
GENESE D'UNE CHIRALITE

I - INTRODUCTION DIASTEREOSELECTIVE D'UNE CHIRALITE PLANAIRE : LA REACTION CLEF D'OBTENTION DES LIGANDS FERROCENIQUES CHIRAUX :

La réaction à la base de nombreuses synthèses d'auxiliaires chiraux ferrocéniques fut décrite par Ugi et collaborateurs en 1970 [5].

Il s'agit de la lithiation en position 2 de la N,N-diméthylamino-ferrocényl-1-éthylamine qui s'effectue avec une stéréosélectivité élevée.

La métallation de l'énantiomère (R) à l'aide du n-butyllithium donne préférentiellement la N,N-diméthyl-[(R) lithio-2-ferrocényl]-(1R)-éthylamine (schéma 7).

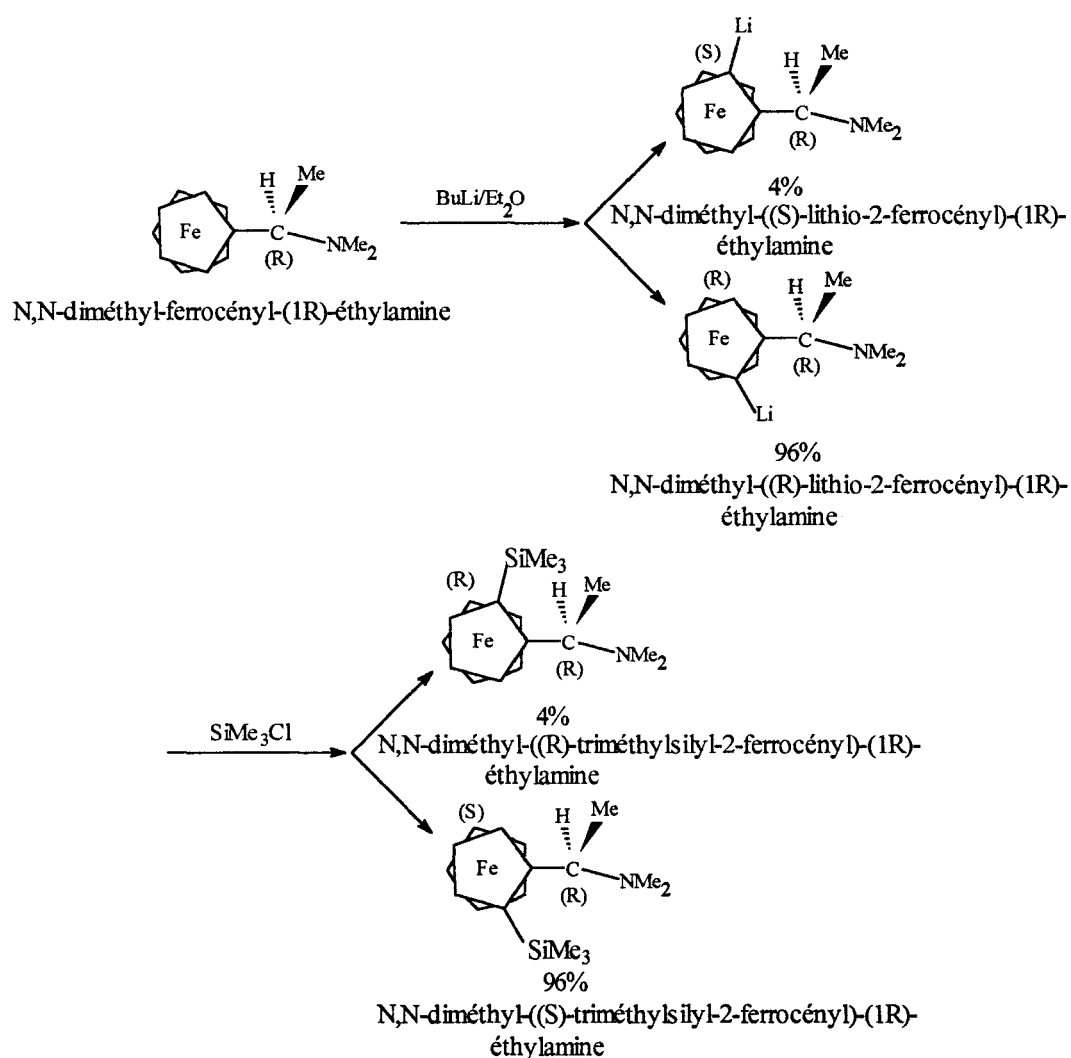


schéma 7

Trois facteurs interviennent dans cette réaction.

Le premier facteur est la mobilité des hydrogènes portés par les cycles constituant le ferrocène.

Ces hydrogènes peuvent donc être arrachés par une base forte telle que le butyllithium.

Le deuxième facteur est la régiospécificité de la lithiation en position 2 [6].

Celle-ci est liée à la présence de l'atome d'azote et s'interprète par le fait que dans cette position, l'atome métallique est complexé par le doublet de l'azote.

Ainsi, le diméthylaminométhylferrocène donne un mélange racémique de 2 lithiens (R) et (S) (schéma 8).

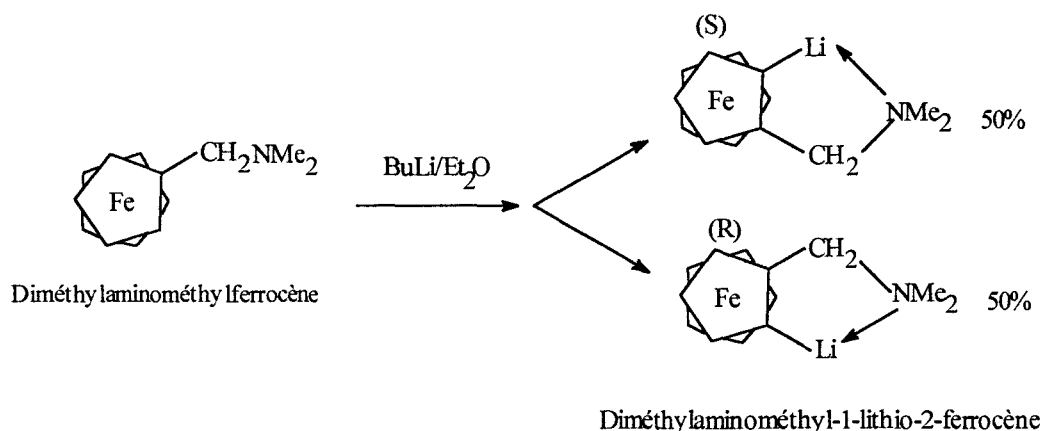


schéma 8

Le troisième facteur, lié à l'encombrement du groupe méthyle positionné sur le carbone porté par le cycle ferrocénique, est la diastéréosélectivité de cette lithiation en position 2, donnant un mélange de 2 lithiens dans les proportions 96 % pour le (R)-(R) et 4% pour le (R)-(S) [5].

Le schéma 9 permet de mieux comprendre le rôle joué par le groupe méthyle dans cette lithiation.

Les deux hydrogènes α du cycle substitué ne sont pas équivalents : ils sont diastéréotopiques.

Ainsi, la lithiation de l'hydrogène proR se fera à 96%, tandis que celle de l'hydrogène proS se fera à 4%, l'encombrement stérique entre le métal et un hydrogène étant négligeable à côté de celui entre le métal et un groupement méthyle.

En résumé, cette "ortho"-lithiation diastéréosélective suivie par l'attaque d'électrophiles variés constitue une méthode pratique de synthèse de nombreux ligands ferrocéniques dotés d'une chiralité planaire.

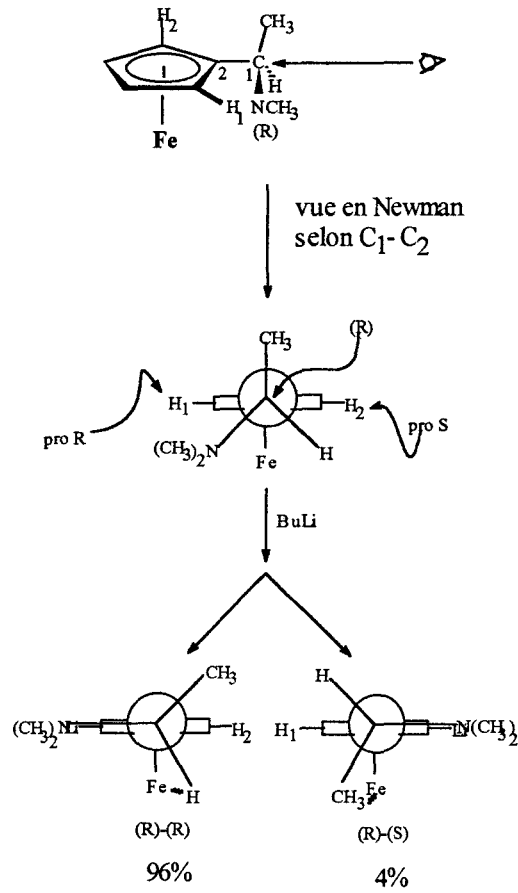


schéma 9

II - SYNTHÈSE DE LA N,N-DIMETHYL-FERROCENYL-1-ETHYLAMINE OPTIQUEMENT ACTIVE :

Le développement précédent a montré que la N,N-diméthyl-ferrocényl-1-éthylamine est un précurseur capable de générer une chiralité planaire de configuration contrôlée et ceci par transfert de chiralité.

Les différentes méthodes de synthèse de cette amine optiquement active, voire optiquement pure est donc l'objet du développement suivant (schéma 10).

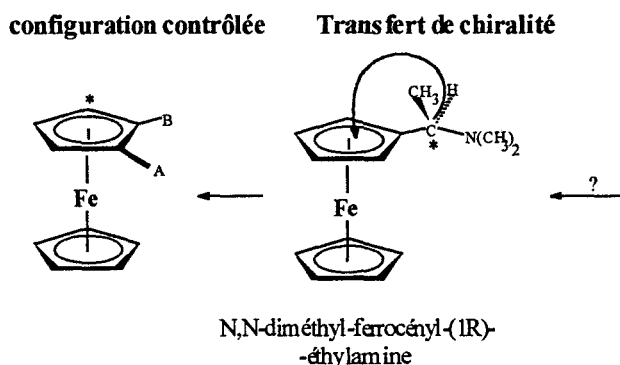


schéma 10

A - SYNTHÈSE DE LA N,N DIMETHYL-FERROCENYL-1-ETHYLAMINE RACEMIQUE ET RESOLUTION CHIMIQUE :

1 - LA SYNTHÈSE :

La première synthèse de la N,N-diméthyl-ferrocényl-1-éthylamine a été effectuée par Hauser et Lindsey en 1957 à partir du diméthylamino-ferrocényl-acétonitrile [7] sur lequel ils ont fait réagir l'iodure de méthylmagnésium (schéma 11).

Il y a alors substitution du groupement CN par le groupement alkyle du réactif de Grignard, réaction caractéristique des α -aminonitriles [8].

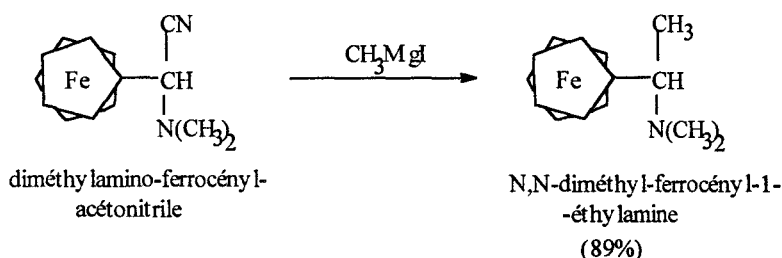


schéma 11

Le diméthylamino-ferrocényl-acétonitrile est obtenu par réaction du ferrocène-carboxaldéhyde avec la diméthylamine et le cyanure de sodium en présence de bisulfite de sodium [9] (schéma 12).

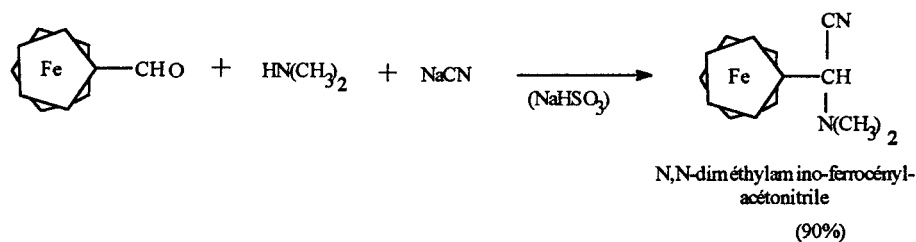


schéma 12

2 - RESOLUTION CHIMIQUE :

La résolution de la N,N-diméthyl-ferrocényl-1-éthylamine racémique avec le (R)-(+)-acide tartrique a été effectuée par Ugi et collaborateurs et permet d'obtenir les 2 antipodes optiques avec de bons rendements [5].

Le (R)-tartrate de l'amine (S) cristallise dans le méthanol et le (R)-tartrate de l'amine (R) est obtenu par évaporation de la solution mère et recristallisation dans l'acétone.

B - UTILISATION D'AUXILIAIRES CHIRAUX : SYNTHESE ASYMETRIQUE DE LA N,N DIMETHYL-FERROCENYL-(1R)-ETHYLAMINE :

1 - SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE L'ACETATE DE FERROCENYL-1-ETHYLE (AUXILIAIRE CHIRAL FIXE SUR LE SUBSTRAT PROCHIRAL) : [10]

Le traitement, par la phényl-(1R)-éthylamine, produit commercial, de l'acétylferrocène en présence de tamis moléculaire dans l'éther conduit à une imine prochirale.

Le spectre RMN ^1H de l'imine révèle la formation de manière très prédominante de l'isomère géométrique anti (schéma 13) (> 95%).

La réduction diastérosélective de l'imine est effectuée par le borohydrure de sodium à 25° dans l'éthanol et donne un mélange de deux amines diastérisomères dans les proportions 90 : 10.

Une simple recristallisation du mélange dans l'éther de pétrole fournit 73% du diastérisomère majoritaire pur possédant la stéréochimie (R,R) déterminée par sa conversion en (-) acétate de ferrocényl-(1R)-éthyle par réaction avec le formaldéhyde dans l'acétonitrile et l'acide acétique (schéma 14).

L'acétate est obtenu avec un rendement de 86% et une pureté optique supérieure à 98%.

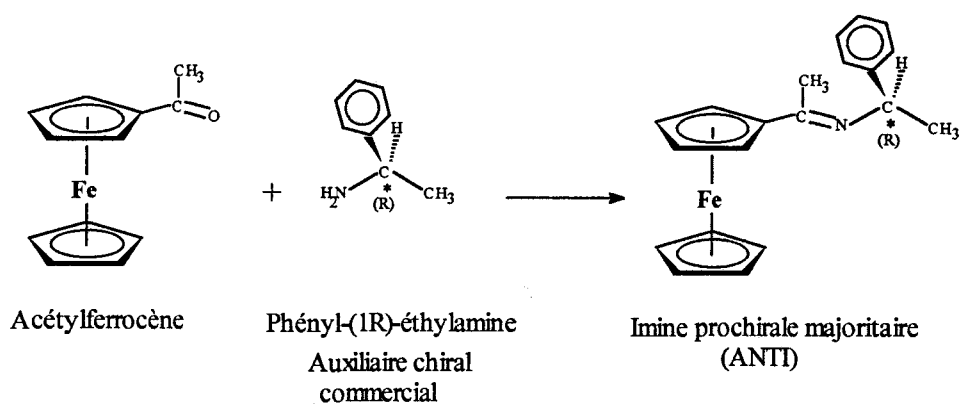


schéma 13

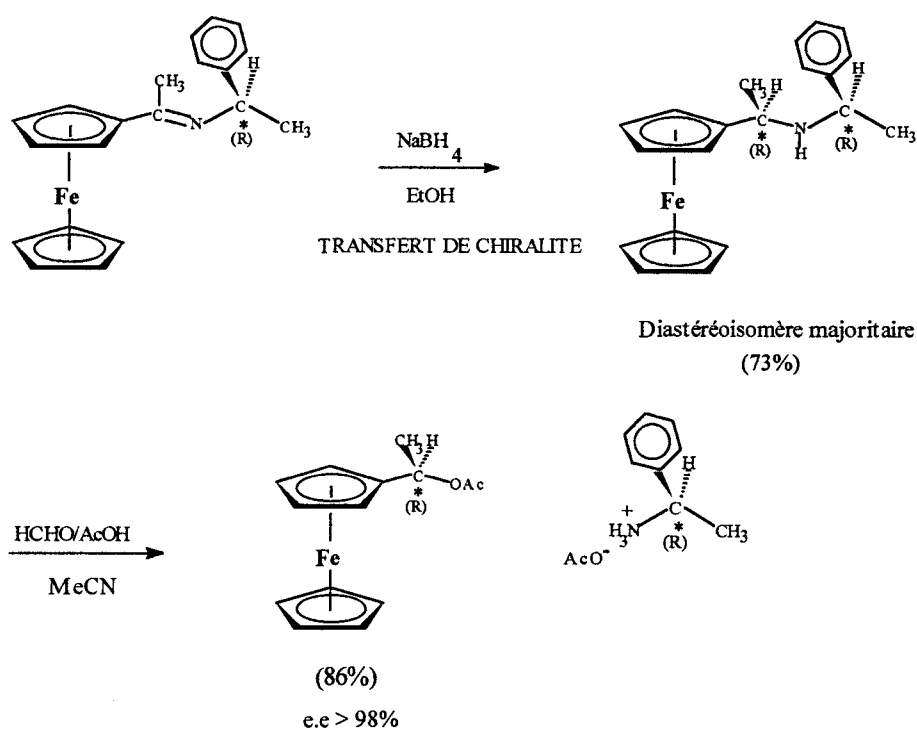


schéma 14

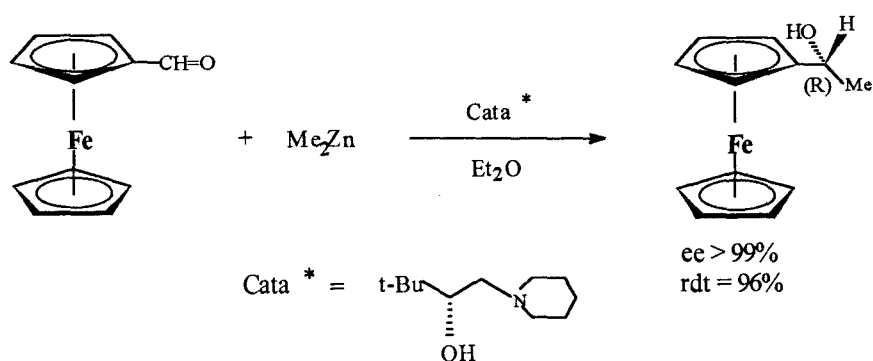
Cette synthèse énantiosélective est tout à fait intéressante car elle répond à toutes les conditions d'une synthèse asymétrique efficace définies par Eliel [11] qui sont les suivantes :

- 1 - Elle doit être hautement sélective (> 85%).
- 2 - Le nouveau centre de chiralité doit être séparé de manière "propre" du reste de la molécule.
- 3 - L'auxiliaire chiral doit être récupéré avec un bon rendement et sans racémisation.
- 4 - L'auxiliaire chiral doit être facilement disponible (commercial) et bon marché.
- 5 - La réaction doit s'effectuer avec de bons rendements.

2 - SYNTHÈSE DU FERROCENYL-(1R)-ETHANOL PAR CATALYSE ASYMETRIQUE :

La synthèse d'alcools secondaires énantiopurs par additions énantiosélectives d'organozinciques sur des aldéhydes, assistées par des aminoalcools optiquement actifs utilisés comme auxiliaires chiraux, est un des thèmes de la catalyse asymétrique [12].

En 1993, la synthèse énantiosélective du ferrocényl-(1R)-éthanol par addition du Me_2Zn sur le ferrocène-carboxaldéhyde en présence du diméthyl-3,3-pipéridino-1-butan-(2R)-ol a été réalisée par Hayashi et collaborateurs [13] et a conduit à un excès énantiomérique supérieur à 99% (équation 1).



équation 1

3 - OBTENTION DE LA N,N-DIMETHYL-FERROCENYL-(1R)-ETHYLAMINE PAR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE SUR L'ACETATE CORRESPONDANT AVEC RETENTION DE CONFIGURATION :

L'acétate de ferrocényl-1-éthyle [14] en présence de diméthylamine subit une substitution nucléophile avec une totale rétention de configuration (schéma 15) [15].

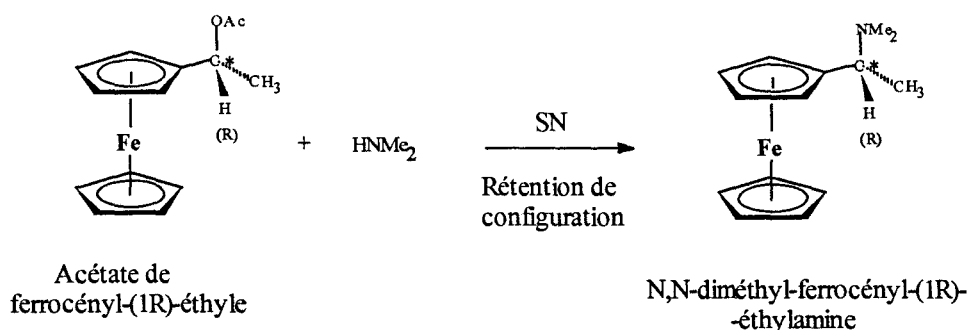


schéma 15

La rétention de configuration observée lors de la substitution de systèmes ferrocéniques α -alkylés portant un groupe partant sur le carbone en position α du ferrocène s'interprète par un mécanisme S_N1 passant par l'intermédiaire d'un α -ferrocényléthyl-carbocation stabilisé [15].

Deux explications mécanistiques ont été suggérées :

- stabilisation par participation directe des orbitales d du fer
- stabilisation par phénomène d'hyperconjugaison

1 - PARTICIPATION DIRECTE DES ORBITALES DU METAL

Il y a interaction directe des orbitales d pleines du métal avec l'orbitale p vide du carbocation exocyclique [16] (schéma 16).

Ce phénomène est aussi appelé assistance anchimérique.

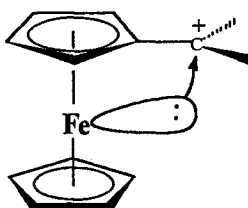
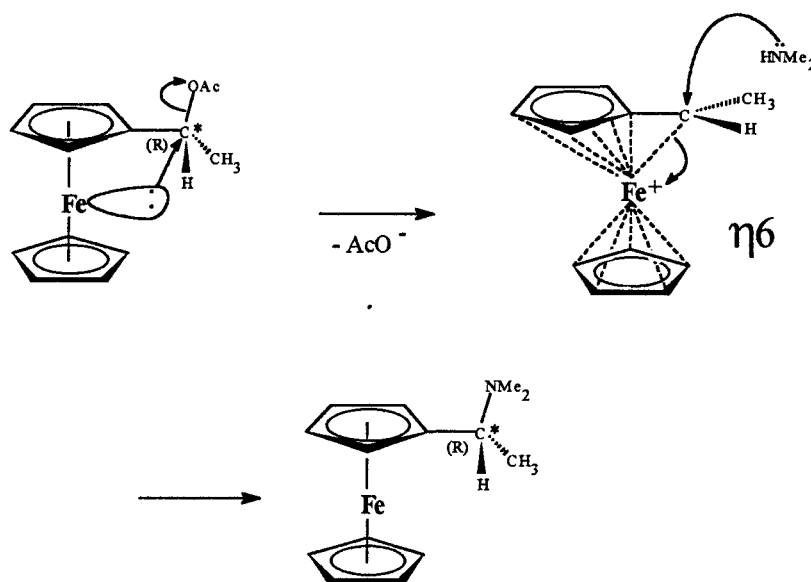


schéma 16

On obtient alors un nouvel intermédiaire cationique où le fer est lié au carbone exocyclique

Hill et Richards ont montré [16b,c] qu'en fait au niveau de cet intermédiaire, il y avait un déplacement du cycle ferrocénique portant le carbone exocyclique qui permet un rapprochement de ce dernier par rapport au métal (schéma 24).

Le retour à une structure symétrique du ferrocène se fera par l'entrée du nucléophile (la diméthylamine) sur ce carbocation de structure figée par la voie employée par le nucléofuge lors de son départ (schéma 17).



2 - PHENOMENE D'HYPERCONJUGAISON (INTERACTION $\sigma-\pi$) :

L'hyperconjugaison est un phénomène stabilisateur correspondant à l'interaction d'une liaison σ par délocalisation du doublet d'électrons avec :

- l'orbitale p partiellement remplie d'un radical libre
- l'orbitale p vide d'un carbocation

Considérons le cas du radical libre.

Il est connu qu'un radical alkyle possède une structure plane (hybridation sp^2) dont l'orbitale p libre est occupée par l'électron célibataire.

Dans le cas du radical éthyle, il existe un conformère où une liaison C-H du substituant méthyle éclipse le lobe de l'orbitale p remplie par l'électron célibataire.

Cette conformation permet de délocaliser quelque peu la paire d'électrons liants grâce au recouvrement avec le lobe p partiellement rempli, ce qui stabilise le radical libre (schéma 18).

Cet effet stabilisateur est accentué pour les radicaux isopropyle et tertiobutyle.

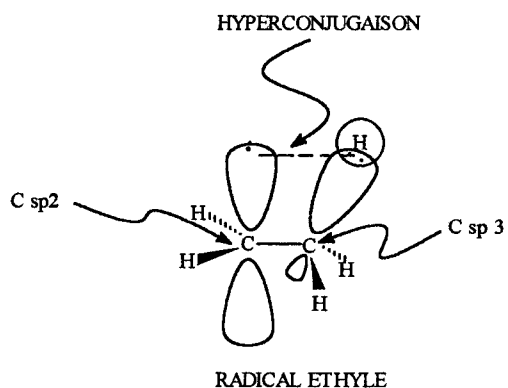


schéma 18

Ce phénomène est également observé chez les carbocations [17].

Dans le cas du ferrocène, la stabilisation du carbocation se fait par délocalisation du doublet liant de la liaison σ entre le métal et le carbone ferrocénique directement lié au carbone exocyclique [18] (schéma 19).

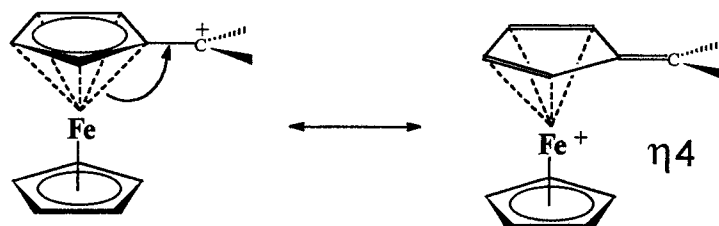


schéma 19

La rétention de configuration observée correspond au chemin réactionnel de plus basse énergie, du fait de la réversibilité du processus liée au phénomène de résonance [18] [19] (schéma 20).

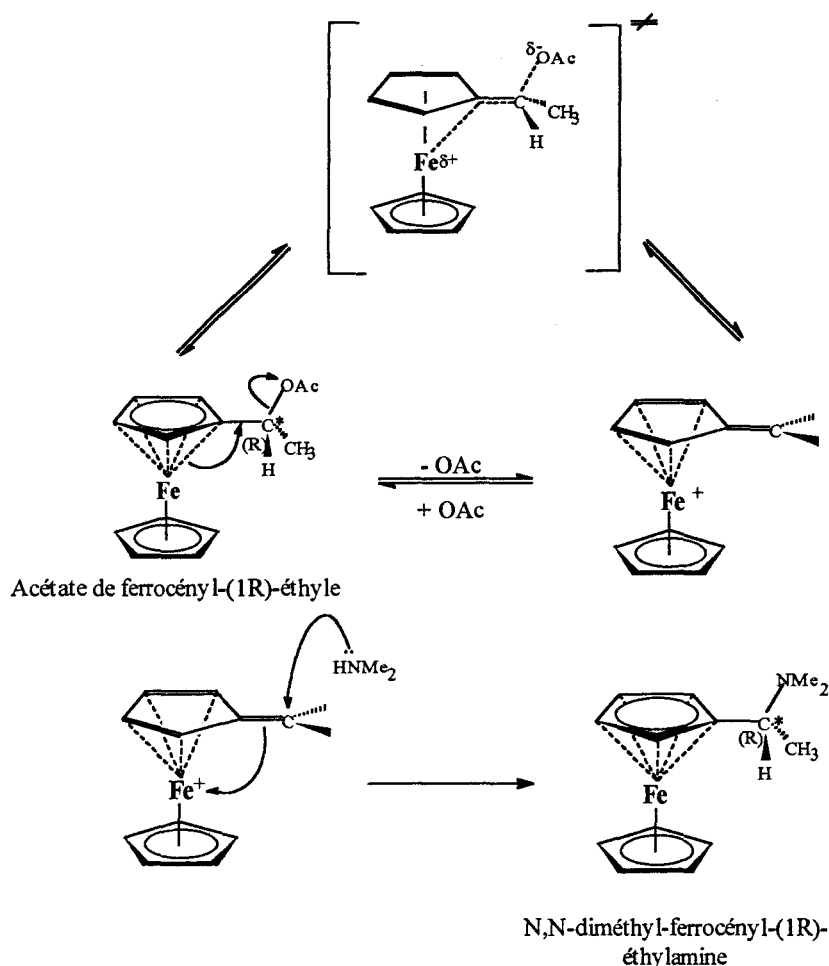


schéma 20

C - RESOLUTION CINETIQUE DU FERROCENYL-1-ETHANOL RACEMIQUE PAR VOIE ENZYMATIQUE :

1 - LA RESOLUTION ENZYMATIQUE :

Une autre méthode de résolution des racémiques est la résolution cinétique, le succès de celle-ci dépendant de la différence de vitesse de réaction des 2 énantiomères avec un catalyseur chiral qui peut être un biocatalyseur ou un catalyseur chimique [20].

On ne s'intéressera ici qu'à la résolution des composés optiquement actifs en présence de catalyseurs isolés provenant d'organismes vivants : les enzymes.

Les enzymes sont dotées de la capacité de reconnaissance stéréochimique et peuvent catalyser des synthèses asymétriques avec une spécificité totale.

Cela s'applique non seulement aux produits naturels (cas des réactions biochimiques), mais aussi à toutes molécules possédant une structure suffisamment proche pour être reconnue par le site actif de l'enzyme.

Les enzymes étant facilement disponibles et spécifiques d'une réaction donnée, telles que les estérases (COOR en COOH), les amidases (CONHR en COOH), les hydrogénases (RCOR en RCH(OH)R), la biocatalyse a un rôle significatif à jouer dans le développement de la synthèse asymétrique [21].

2 - ESTERIFICATION ENZYMATIQUE DU FERROCENYL-1-ETHANOL [22] :

Le ferrocényl-1-éthanol racémique est soumis à une estérification enzymatique par action d'une estérase, la lipase du *pseudomonas fluorescens* en présence de 3 équivalents d'acétate de vinyle dans un solvant organique (schéma 21).

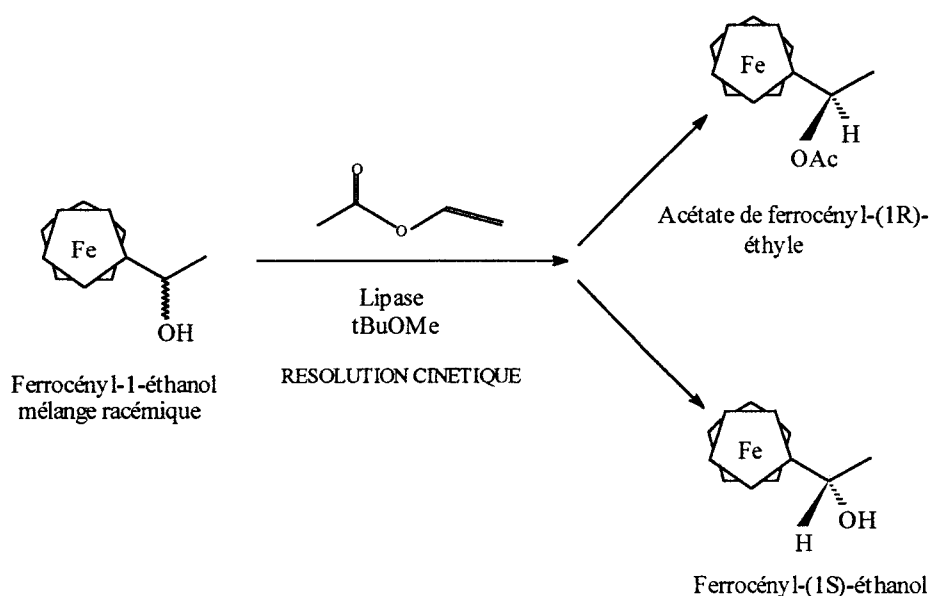


schéma 21

La réaction s'effectue à température ambiante et fournit l'acétate de ferrocényl-(1R)-éthyle et le ferrocényl-(1S)-éthanol n'ayant pas réagi, avec des puretés optiques élevées, ce qui indique une bonne reconnaissance de la structure ferrocénique par le site actif (tableau 1).

Les solutions aqueuses constituent le milieu biologique de réaction des enzymes.

Cependant, le remplacement de l'eau par certains solvants organiques est possible mais ils diminuent l'activité de l'enzyme et nécessitent des temps de réaction plus longs.

En contre partie, ces derniers augmentent la rigidité de la structure enzymatique et permettent d'utiliser des températures plus élevées.

Ici, la vitesse d'estérification se trouve ainsi augmentée à température plus élevée mais on observe une perte d'énantiosélectivité.

Température	Temps (h)	ee (%)	
		(R)-Acétate	(S)-Alcool
T° amb.	294	96	92
40 °C	144	92	90
60 °C	96	92	90

tableau 1

La séparation des 2 entités ferrocéniques optiquement actives est effectuée par l'intermédiaire de la réaction du mélange avec la diméthylamine aqueuse dans le méthanol à température ambiante (schéma 22).

Seul l'acétate réagit pour donner l'amine tertiaire correspondante par substitution nucléophile avec rétention de configuration.

Un simple extraction à l'acide citrique (10%) permet de séparer l'amine de l'alcool.

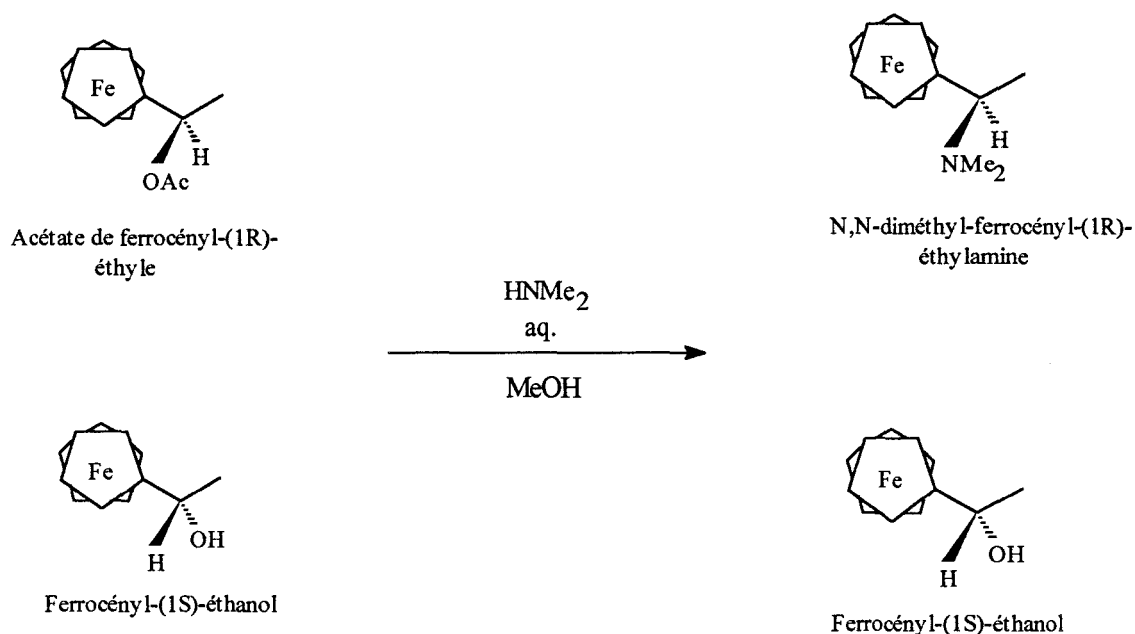


schéma 22

CHAPITRE III
LES LIGANDS FERROCENIQUES
CHIRAUX ET LEURS APPLICATIONS
EN CATALYSE ASYMETRIQUE

I - LES FERROCENYLPHOSPHINES CHIRALES :

Tamio Hayashi et collaborateurs sont à l'origine du développement de la chimie des ferrocénylphosphines chirales [23].

Nous nous proposons d'exposer la préparation de cette catégorie de ligands ferrocéniques.

A - INTRODUCTION DU GROUPE PR₂ SUR LA N,N-DIMETHYL-FERROCENYL-(1R)-ETHYLAMINE : [23]

Les premières phosphines ferrocéniques synthétisées ont été la N,N-diméthyl-[(S)-diphénylphosphino-2-ferrocényl]-(1R)-éthylamine, ou (R)-(S) **PPFA**, son analogue méthylphosphino (R)-(S)-**MPFA**, ainsi que les deux analogues bisphosphinylés, la (R)-(S) **BPPFA**, et la (R)-(S) **BMPFA** (schéma 23).

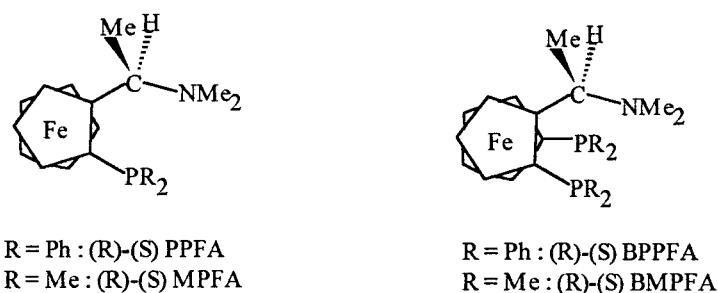


schéma 23

Ces ferrocénylphosphines sont issues de la N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-éthylamine.

La procédure utilisée pour obtenir la monophosphine est celle décrite par Ugi et collaborateurs [5], et correspond à la lithiation diastéréosélective en position 2 de la N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-éthylamine suivie de l'addition de la chlorophosphine (schéma 24).

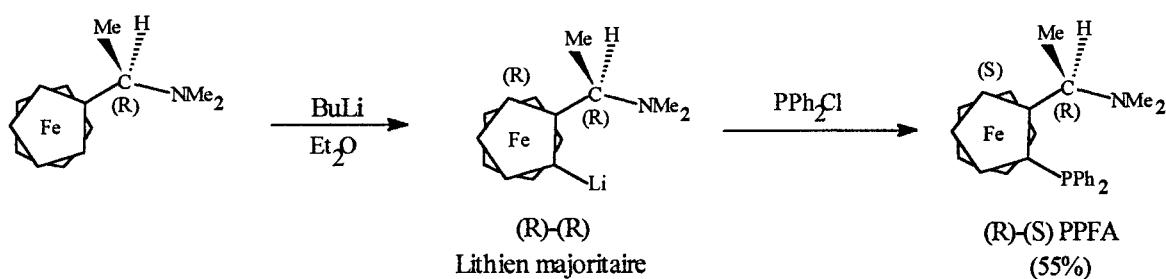


schéma 24

La bisphosphine ferrocénique est obtenue via une seconde lithiation à l'aide du *n*-butyllithium en présence de la N,N,N',N' tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), de la N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-éthylamine monolithiée en position 2 (schéma 25).

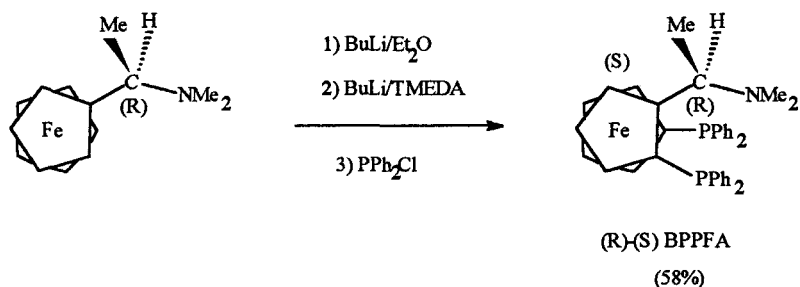


schéma 25

La diposphine se coordonnera avec un métal de transition par ses deux groupes diphenylphosphino, tandis que la monophosphine se coordonnera par l'intermédiaire des atomes de phosphore et d'azote [14].

B - SUBSTITUTION DU GROUPE DIMETHYLAMINO : [23]

Les ferrocénylphosphines qui ont succédé à la PPFA et à la BPPFA, dérivent de ces dernières par substitution du groupe diméthylamino par des groupements fonctionnels variés (schéma 26).

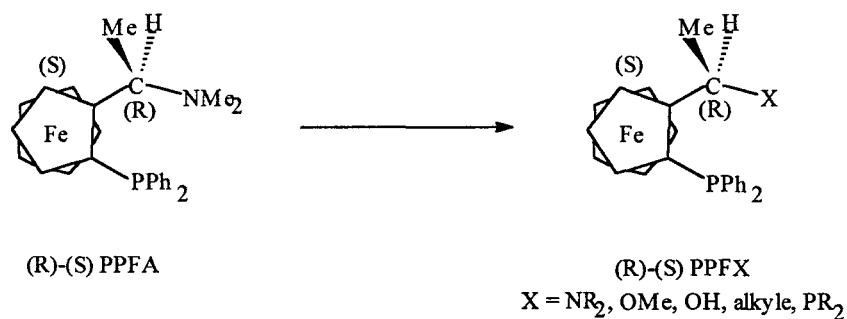


schéma 26

1 - SUBSTITUTION PAR UN GROUPEMENT DIALKYLAMINO :

Le groupe diméthylamino de la **PPFA** ou de la **BPPFA** peut être remplacé par d'autres groupes dialkylamino via la formation d'un acétate ferrocénique.

En effet, la (R)-(S) **PPFA** traitée avec un excès d'anhydride acétique à 100° donne le [(S)-(diphénylphosphino)-2-ferrocényl]-(1R)-éthylacétate ou (R)-(S)-**PPFOAc**, qui, en présence de dialkylamines, réagira par substitution nucléophile (S_N1) avec totale rétention de configuration du carbone asymétrique α -ferrocénique, pour donner différentes N,N-dialkylamino-[(S)-diphénylphosphino-2-ferrocényl]-(1R)-éthylamine [(R)-(S)-**PPFNR₂**] (schéma 27).

De la même manière, la (R)-(S)-**BPPFA** permettra d'aboutir à différentes ferrocénylphosphines (R)-(S)-**BPPFNR₂**.

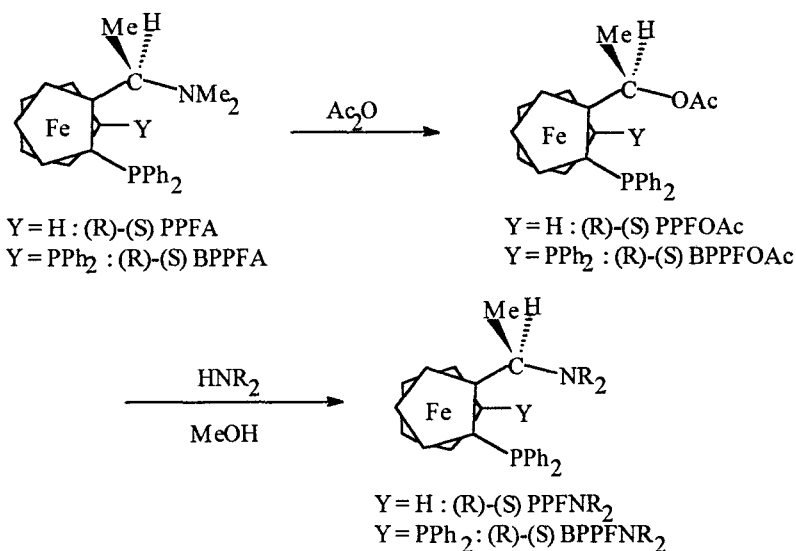


schéma 27

La conversion du groupe diméthylamino en d'autres groupements aminés peut également s'effectuer par le biais du sel de triméthylammonium ferrocénique.

Cependant, cette méthode est moins commode car elle nécessite une protection préalable du groupe diphénylphosphino, la réaction de la (R)-(S)-**PPFA** avec l'iodure de méthyle formant préférentiellement le sel de phosphonium.

Ainsi, le groupe diphénylphosphino est d'abord oxydé par l'eau oxygénée.

La quaternisation du groupe diméthylamino est ensuite suivie par un traitement avec différentes dialkylamines.

Enfin, l'oxyde de phosphine est réduit par l'hydruure double d'aluminium et de lithium pour donner différentes (R)-(S)-**PPFNR₂** (schéma 28).

Par cette méthode, la configuration R du carbone exocyclique est une nouvelle fois conservée.

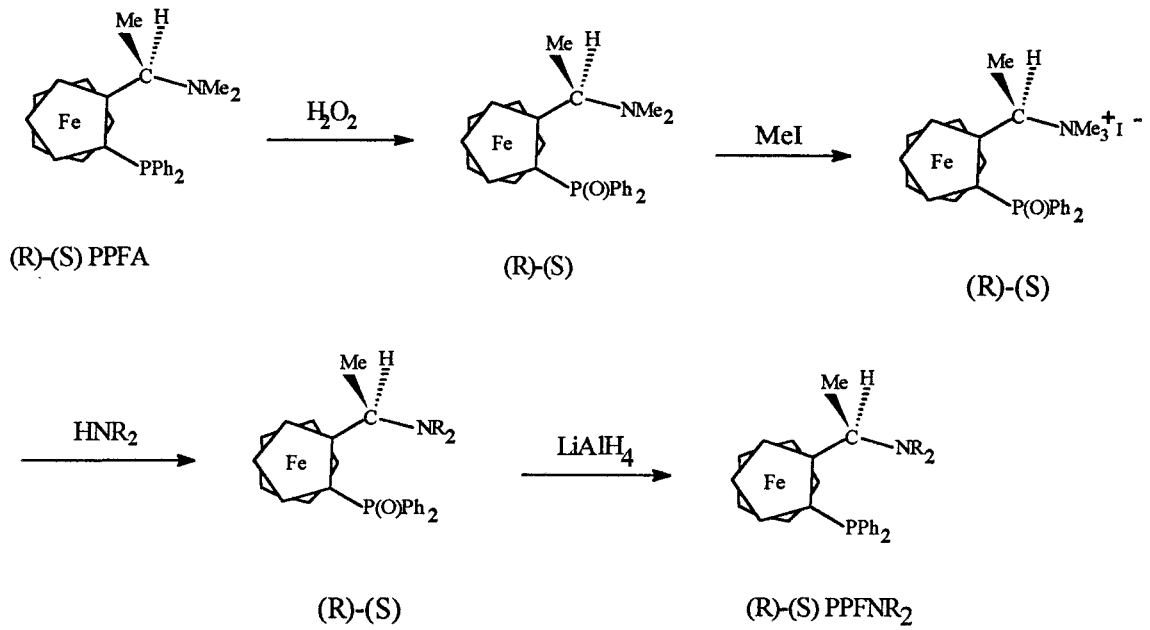


schéma 28

2 - SUBSTITUTION PAR UN GROUPEMENT ALCOXY :

Le groupement méthoxy peut être introduit sur la chaîne latérale par traitement des acétates $(R)-(S)\text{-PPFOAc}$ ou BPPFOAc avec le méthanolate de sodium à reflux dans le méthanol.

Ainsi, à partir de $(R)-(S)\text{-PPFOAc}$, on obtient le $[(S)\text{-}(\text{diphénylphosphino})\text{-}2\text{-ferrocényl}]\text{-}(1R)\text{-éthylméthyléther}$ ou $(R)-(S)\text{-PPFOMe}$ (schéma 29).

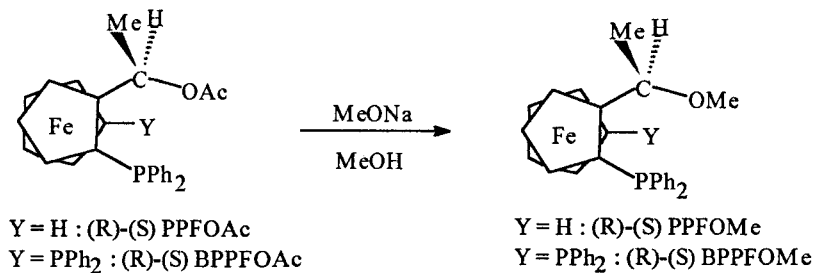


schéma 29

3 - SUBSTITUTION PAR UN GROUPEMENT HYDROXY :

La ferrocénylphosphine portant un groupe hydroxy, la [(S)-(diphénylphosphino)-2-ferrocényl]-(1R)-éthanol ou (R)-(S)-PPFOH, peut être obtenue de manière quantitative par réaction du (R)-(S)-PPFOAc avec un excès de butyllithium dans l'éther suivie d'une hydrolyse (schéma 30).

L'hydrolyse acide ou basique directe de l'acétate par les méthodes usuelles donne en effet de trop faibles rendements.

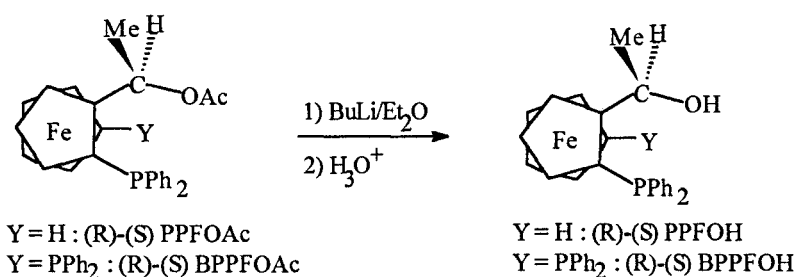


schéma 30

4 - SUBSTITUTION PAR UN GROUPEMENT ALKYLE :

Les ferrocénylphosphines présentées jusqu'à maintenant, possèdent toutes une chiralité planaire et centrale ainsi qu'un groupe fonctionnel tel que le groupe amino, méthoxy ou hydroxy.

Le diphénylphosphino-2-éthylferrocène PPEF et sa diphosphine analogue BPPEF qui ne possèdent qu'une chiralité planaire, peuvent être préparées par les séquences réactionnelles suivantes :

Le sel d'ammonium, issu de la N,N-diméthyl-[(S)-diphénylphosphinylo-2-ferrocényl]-(1R)-éthylamine, sujet à une élimination d'Hofmann, donnera le (S)-diphénylphosphinylo-2-vinylferrocène.

L'hydrogénation catalytique de ce dernier en (S)-diphénylphosphinylo-2-éthylferrocène suivi de la réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium donne le (S)-PPEF (schéma 31).

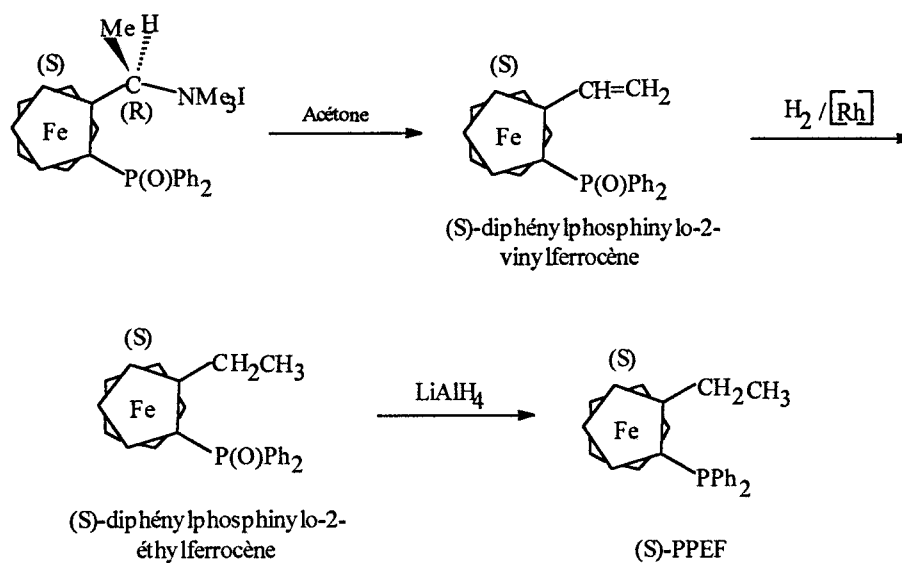


schéma 31

Le traitement du (R)-(S) **BPPFOAc** avec l'hydroxyde de potassium dans le méthanol donne un produit d'élimination avec 34% de rendement ainsi que le produit de substitution avec un rendement de 39%.

Le produit d'élimination est converti en (S) **PPEF** par hydrogénation catalytique avec un complexe au rhodium (schéma 32).

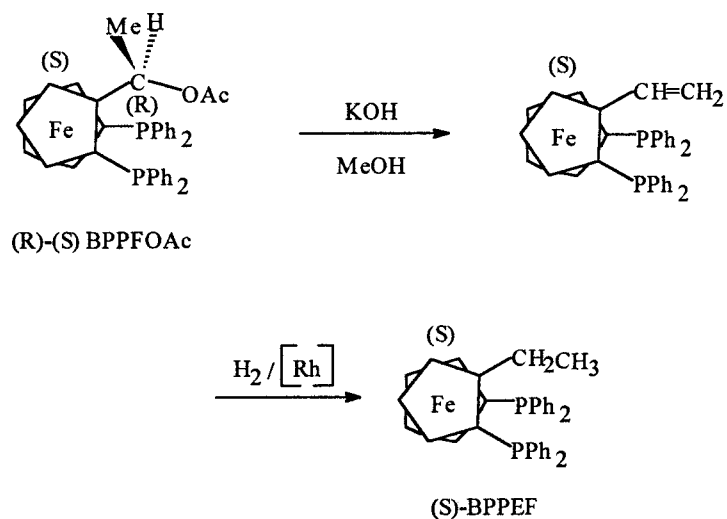


schéma 32

5 - SUBSTITUTION PAR UN GROUPEMENT PHOSPHINO :

Un nouveau type de phosphines chirales ferrocéniques prend actuellement un intérêt tout à fait particulier ; il s'agit des ferrocényldiphosphines.

1) Synthèse des diphosphines ferrocéniques chirales :

La première synthèse fut développée par T. Hayashi en 1980 [23], et consistait en une réaction dans le méthanol à reflux du (R)-(S) **BPFOAc** avec la diphénylphosphine, générant ainsi la [(S)-diphénylphosphino-2-ferrocényl]-(1R)-éthylidiphénylphosphine avec un rendement de 85% (schéma 33).

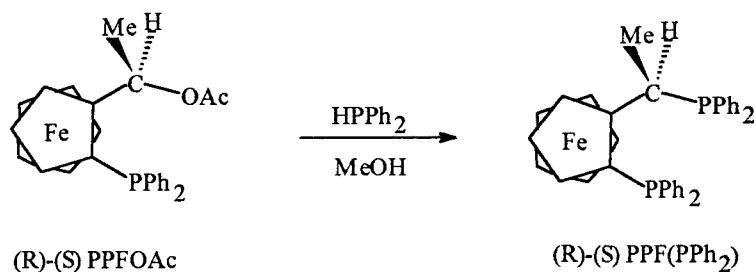


schéma 33

Cette réaction de substitution a été réactualisée et généralisée en 1994 par Togni et collaborateurs dans un article où il définit une nouvelle procédure de synthèse permettant de substituer directement le groupe diméthylamino de la **PPFA** par des groupements phosphino possédant des substituants variés sur l'atome de phosphore, le seul facteur limitant étant la disponibilité commerciale des phosphines secondaires désirées [25].

La réaction est conduite dans l'acide acétique à 80°, la (R)(S) **PPFA** étant mise en présence d'un faible excès de phosphine, en l'occurrence la diphénylphosphine, la dicyclohexylphosphine, ou encore la ditertiobutylphosphine (générée in situ par réduction de la ditertiobutylchlorophosphine par LiAlH_4), pour conduire avec des rendements élevés aux [(S)-diphénylphosphino-2-ferrocényl]-(1R)-éthylidialkylphosphines correspondantes (schéma 34).

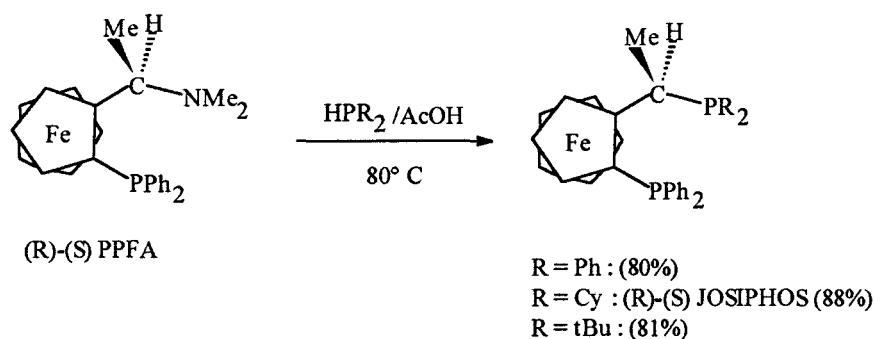


schéma 34

2) Synthèse des "TRAP" :

En 1994, Sawamura et collaborateurs élaborent un nouveau type de diphosphine ferrocénique chirale possédant deux chiralités centrales et deux chiralités planaires [26].

La procédure utilisée comporte 4 grandes étapes (schéma 35);

La N,N-diméthylferrocényl-(1R)-éthylamine est converti en son dérivé iodé (R,S) via une "ortho"-lithiation stéréosélective.

Le groupe diméthylamino est ensuite quaternisé, puis substitué par le groupe diphenylphosphinyle avec rétention complète de configuration par réaction avec le diphenylphosphinyle de lithium dans le DME.

L'oxyde de phosphine ferrocénique (R,S) ainsi obtenu est couplé sur lui même à l'aide d'un complexe au Ni(0) généré in situ pour donner une structure biferrocénique possédant 2 groupements phosphinyles.

Ces derniers sont réduits par le trichlorosilane dans la triéthylamine, conduisant à la diphosphine biferrocénique appelée (R,R)-(S,S) PhTRAP.

Les études effectuées en RMN du phosphore indiquent que ce type de ligand a la caractéristique de chélater le métal (Pt(II), Pd(II), Rh(I)) en TRANS lors de la formation des complexes de métaux de transition.

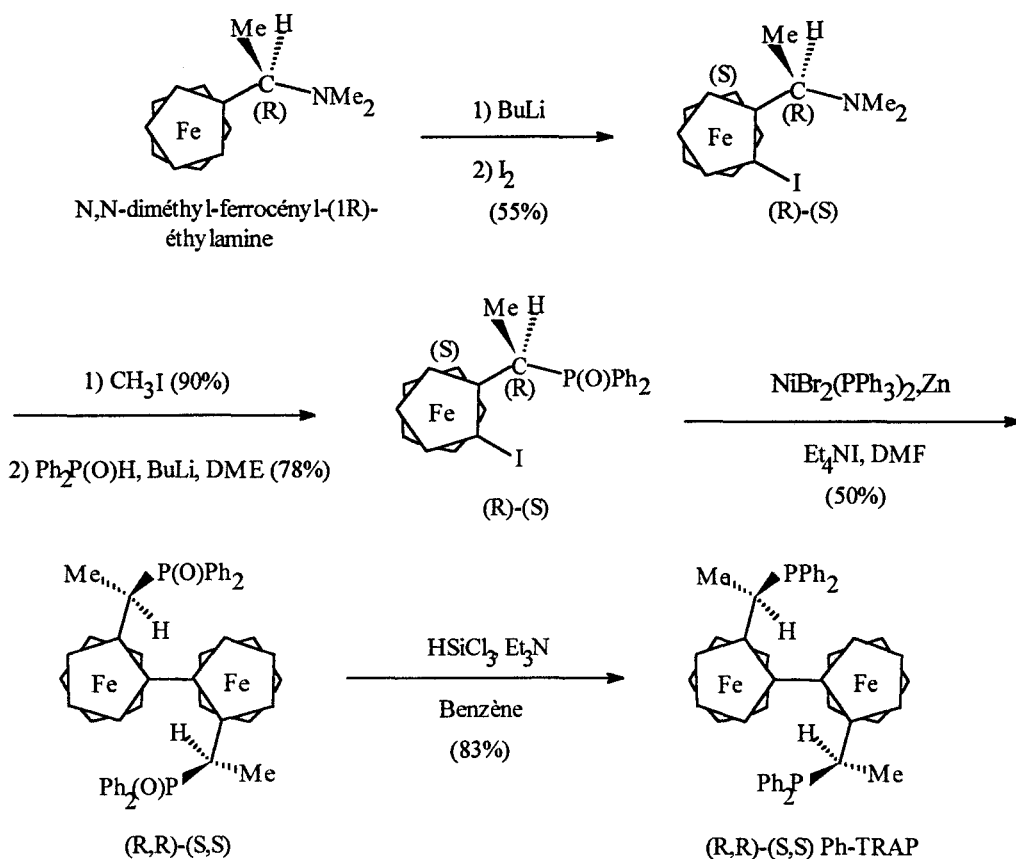


schéma 35

En résumé, les ferrocénylphosphines possèdent les propriétés significatives suivantes :

- 1) Elles contiennent toutes la chiralité planaire due à la substitution en 1,2 d'un des 2 cycles ferrocéniques.
- 2) Mono-et-bisphosphines peuvent être préparées à partir de la même source chirale simplement en changeant la procédure de lithiation.
- 3) Des groupes fonctionnels variés tels que les groupes amino, méthoxy, hydroxy, alkyles ou phosphino peuvent être introduits sur la même chaîne latérale.
- 4) Pour la plupart, elles sont stables à l'air, ce qui permet de les isoler et de les purifier par simple séparation chromatographique.

II - APPLICATIONS DES FERROCENYLPHOSPHINES CHIRALES EN HYDROGENATION ASYMETRIQUE :

Les ferrocénylphosphines chirales sont utilisées comme précurseurs dans la préparation de différents types de complexes de métaux de transition qui ont fait leurs preuves en tant que catalyseurs très efficaces dans des réactions énantiosélectives d'hydrogénation, d'hydroboration, d'hydrosilylation, d'alkylation et de couplages [27].

Notre étude se limitera uniquement aux applications des ferrocénylphosphines en hydrogénation asymétrique où la variété des ligands employés est importante.

Une comparaison des résultats obtenus avec les ferrocénylphosphines et les diphosphines habituellement utilisées permettra de mieux cerner le potentiel catalytique des phosphines ferrocéniques dotées de la chiralité planaire.

A - HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES OLEFINES :

1 - HYDROGENATION DE PRECURSEURS D'ACIDES AMINES :

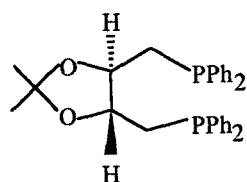
a) en présence de diphosphines chirales non ferrocéniques :

Dans le début des années 1970, les résultats remarquables obtenus par les groupes de recherches de Kagan et de Knowles sur l'hydrogénation asymétrique des acides α -(acylamino)-acryliques par des complexes au Rh(I) chélatés par, respectivement, les diphosphines chirales (R,R)-DIOP et (R,R)-DIPAMP, démontrent le potentiel catalytique important de ce type de ligands [28].

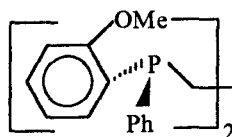
Ces résultats stimulèrent les recherches dans ce domaine dont l'essor fut considérable dans les années 1980, et de nombreux ligands bidentates diphosphinylés [29], des diphosphinites [30], des bisaminophosphines [31], et des aminophosphines-phosphinites (AMPP) [32], ont depuis été élaborés et appliqués en hydrogénation asymétrique avec des complexes au rhodium, ruthénium, et iridium.

Les principales diphosphines chirales apparaissent dans le schéma 36.

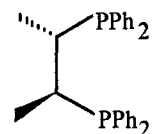
Les catalyseurs Rh(I)-diphosphines synthétisés à partir de ces ligands conduisent à des excès énantiomériques supérieurs à 90% en hydrogénation asymétrique de nombreux précurseurs d'acides α -aminés (équation 2, tableau 2).



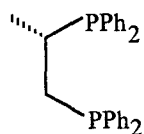
(R,R)-DIOP



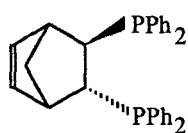
(R,R)-DIPAMP



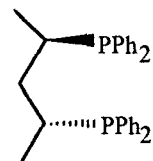
(S,S)-CHIRAPHOS



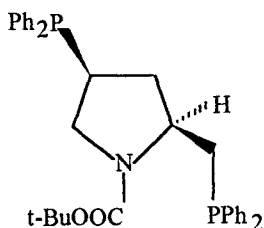
(S,S)-PROPHOS



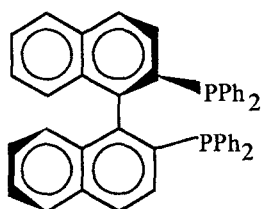
(R,R)-PROPHOS



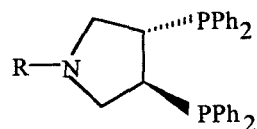
(R,R)-BDPP



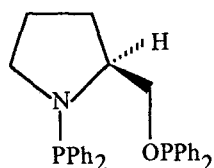
(S,S)-BPPM



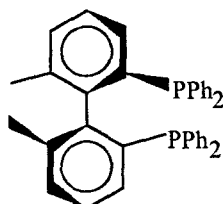
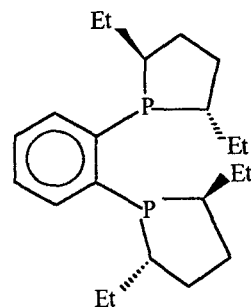
(R)-BINAP



(S,S)-PYRPHOS

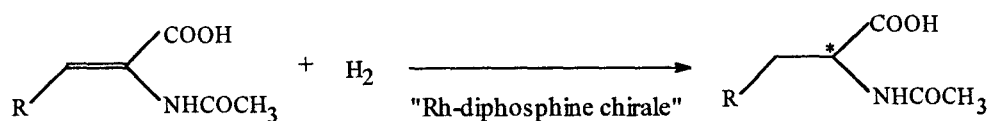


(S)-ProNOP

R = Ph : (R)-BIPHEMP
R = Cy : (R)-BICHEP

(S,S)-Et-DUPHOS

schéma 36



équation 2

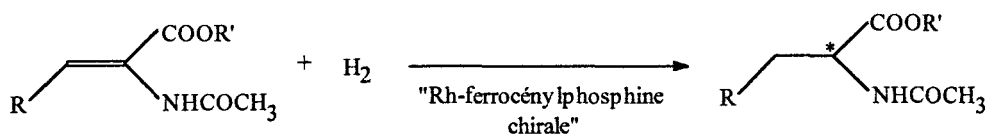
diphosphines	R	ee (%)	références
(R,R)-DIOP	Ph	85 (R)	28
	H	73 (R)	
(R,R)-DIPAMP	Ph	96 (S)	28
	H	94 (S)	
(S,S)-CHIRAPHOS	Ph	99 (R)	33
	H	91 (R)	
(S,S)-NORPHOS	Ph	95 (R)	34
	H	90 (R)	
(S,S)-BPPM	Ph	91 (R)	35
	H	98.5 (R)	
(S)-BINAP	Ph	100 (R)	36
	H		
(S,S)-BDPP	Ph	92 (R)	37
	H	98 (R)	
(S,S)-Et-DUPHOS	Ph	99 (S)	38
	H	99.4 (S)	
(S)-ProNOP	Ph	86.5 (S)	32a
	H	96 (S)	32b

tableau 2

b) en présence de ferrocénylphosphines chirales :

Le domaine d'application des ferrocénylphosphines en hydrogénation asymétrique se limite à l'heure actuelle à l'utilisation de complexes à base de rhodium.

Les résultats obtenus avec ces ligands en hydrogénation asymétrique des acides et des esters α -(acylamino)-acryliques sont comparables à ceux obtenus avec les diphosphines chirales usuelles (équation 3, tableau 3).

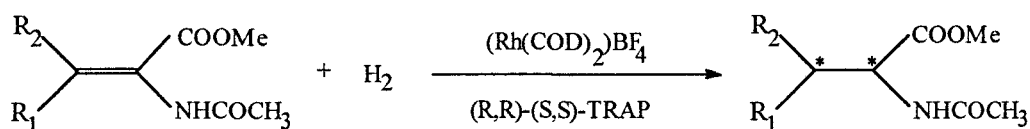


équation 3

ferrocénylphosphines	R	R'	ee (%)	références
(S)-(R)-PPFA	Ph	H	84 (R)	39
(S)-(R)-BPPFA	Ph	H	93 (S)	40
(R)-(S)-JOSIPHOS	Ph	H	84 (S)	25
	Ph	Me	96 (S)	
	H	Me	88 (S)	
(R,R)-(S,S)-Et-TRAP	H	Me	96 (R)	41
	Me	Me	92 (R)	
	iBu	Me	88 (R)	
	Ph	Me	77 (R)	
(R,R)-(S,S)-iBu-TRAP	Ph	Me	92 (S)	41

tableau 3

Une autre application tout à fait remarquable des ferrocénylphosphines TRANS-chélatantes ou TRAP, est l'hydrogénation asymétrique avec des énantiosélectivités élevées des α -acétamidoacrylates β disubstitués pour lesquels aucune autre hydrogénation hautement énantiosélective n'a jusqu'alors été publiée (équation 5, tableau 9) [41].



équation 4

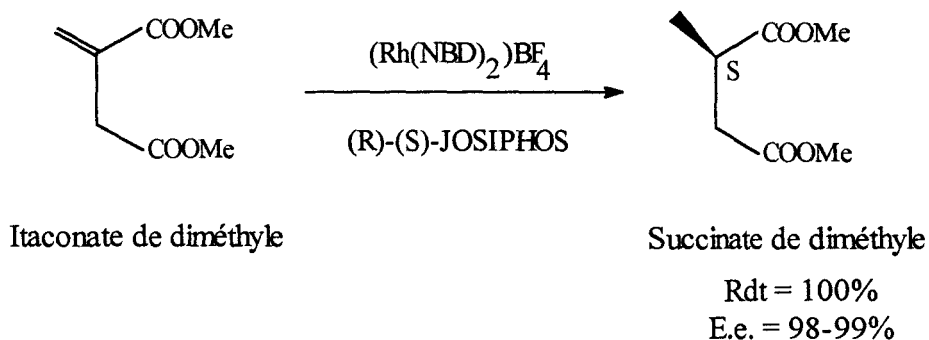
TRAP	R ₁	R ₂	ee (%)	configurations
Bu-TRAP	Me	Me	88	S
	Me	Ph	80	(2S,3R)
	Et	Ph	77	(2S,3S)
Et-TRAP	Ph	Me	85	(2S,3R)
	Ph	Et	86	(2S,3R)
	t-Bu	Me	86	(2S,3R)

tableau 4

2 - HYDROGENATION DES ACIDES ACRYLIQUES ET DE LEURS ESTERS :

a) Hydrogénation de l'itaconate de diméthyle :

L'hydrogénation asymétrique au Rh(I) de l'itaconate de diméthyle en présence de la diphosphine ferrocénique chirale (R)-(S) JOSIPHOS conduit au méthyl-(2S)-succinate de diméthyle avec une énantiosélectivité de 98-99% (équation 5) [25].

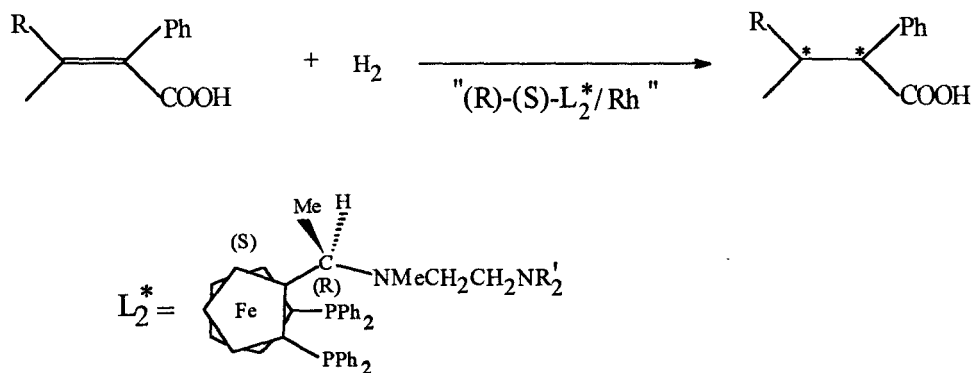


équation 5

b) Hydrogénation des acides acryliques trisubstitués :

L'hydrogénation asymétrique des acides acryliques trisubstitués constitue un problème important de la catalyse au rhodium [27a].

En 1987, des énantiosélectivités remarquables (95-98%) ont été obtenues par Hayashi et collaborateurs sur l'hydrogénation asymétrique d'acides acryliques trisubstitués à partir d'un complexe cationique au rhodium et de ferrocénylphosphines dotées d'une chaîne aminoalkyle [42] (équation 6, tableau 5).



équation 6

R	NR ₂	ee (%)	Configurations
Me	pipéridino	98.4	S
Me	diéthylamino	97.9	S
Me	dibutylamino	98.1	S
Me	pyrrolidino	98.2	S
Et	pipéridino	97.3	(2S,3S)
Ph	pipéridino	92.1	(2S,3R)

tableau 5

Il est à noter que la **BPPFA**, ferrocénylphosphine dépourvue de cette chaîne aminoalkyle, procure des excès énantiomériques faibles (e.e < 25%).

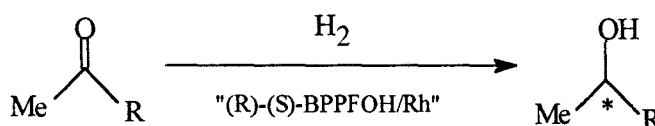
B - HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES CETONES :

1 - HYDROGENATION DES CETONES SIMPLES :

L'hydrogénation des cétones prochirales simples est un domaine de la catalyse homogène asymétrique qui pose de sérieuses difficultés.

Les tentatives d'hydrogénation de l'acétophénone par des complexes cationiques au rhodium avec des phosphines telles que la (R)-(PhCH₂)MePhP, (R)-EtMePhP, et la (-) DIOP ont échoué (ee < 10%) [43].

La ferrocénylphosphine chirale **BPPFOH** développée par Hayashi et collaborateurs constitue à l'heure actuelle, le seul ligand efficace d'hydrogénation asymétrique des cétones simples prochirales par des complexes rhodiés cationiques [44] (équation 7, tableau 6).



équation 7

R	ee (%)
Ph	43 (R)
t-Bu	43 (R)

tableau 6

La BPPFA qui possède le groupement diméthylamino à la place du groupe hydroxy procure des excès énantiomériques beaucoup plus faibles (e.e = 15%) et un produit d'hydrogénation de configuration inverse.

Ainsi, la haute capacité d'induction asymétrique de la BPPFOH serait attribuée à la possibilité de liaison hydrogène entre le groupement carbonyle du substrat et le groupe hydroxy du ligand.

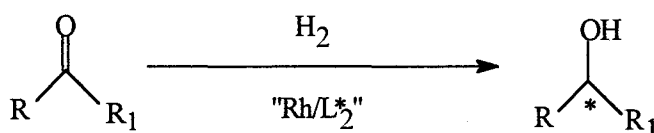
2 - HYDROGENATION DES CETONES FONCTIONNALISEES :

a) Principaux substrats hydrogénés en présence de ligands chiraux bisphosphinylés :

Les alcools secondaires optiquement actifs possédant un groupe fonctionnel voisin sont de précieux précurseurs de synthèse d'entités biologiques intervenant activement dans des processus biochimiques importants.

En conséquence, l'hydrogénation asymétrique des cétones fonctionnalisées telles que les hydrochlorures d'aminocétone, l'acide pyruvique et son ester méthylique correspondant, suscite le plus grand intérêt.

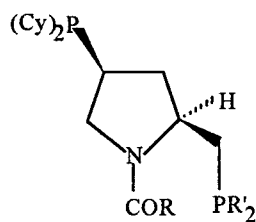
La catalyse au rhodium en présence de bisphosphines pyrrolidiniques dérivées de la BPPM (schéma 37), conduit à d'excellents résultats dans ce domaine (équation 8, tableau 7).



équation 8

R	R ₁	L ₂ [*]	ee (%)	références
Me	COOMe	(2S,4S)-MCCPM	87 (R)	45
Ph	CH ₂ NH ₂ .HCl	(2S,4S)-BCPM	81 (S)	46
	CH ₂ NHMe.HCl		81 (S)	
	CH ₂ NHCH ₂ Ph.HCl		87 (S)	
	CH ₂ NEt ₂ .HCl		93 (S)	
Ph	CH ₂ NHCH ₂ Ph.HCl	(2S,4S)-MCCPM	93 (S)	46
	CH ₂ NEt ₂ .HCl		97 (S)	
Ph	CH ₂ NEt ₂ .HCl	(R,R)-DIOP	93 (+)	47

tableau 7



R = NHMe, R' = Ph : (2S,4S)-MCCPM

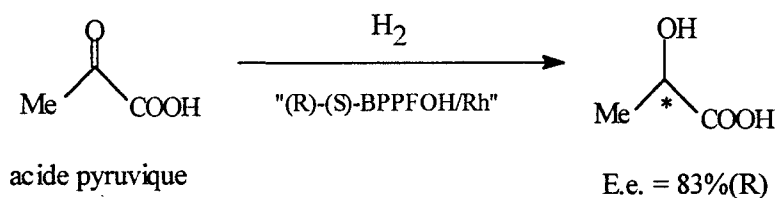
R = O-t-Bu, R' = Ph : (2S,4S)-BCPM

schéma 37

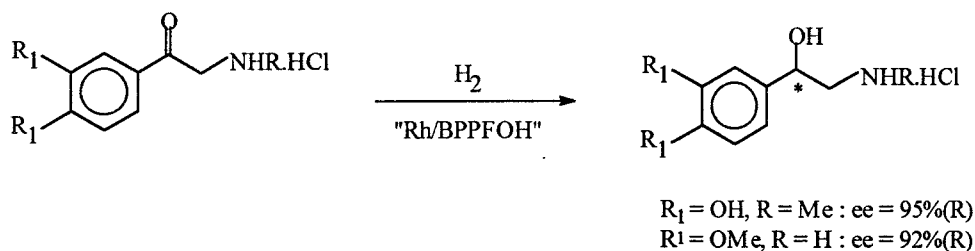
b) Résultats obtenus avec la ferrocénylphosphine BPPFOH :

La **BPPFOH** constitue également un ligand très performant pour l'hydrogénation asymétrique des cétones fonctionnalisées.

Dans le cas de la réduction de l'acide pyruvique [44] (équation 9), et des hydrochlorures d'aminométhyl-aryl-cétone [48] (équation 10), des énantiosélectivités remarquables ont été obtenues.



équation 9



équation 10

III - LES AMINOALCOOLS FERROCENIQUES CHIRAUX ET LEURS APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMETRIQUE :

Les aminoalcools ferrocéniques chiraux se sont développés depuis ces 5 dernières années et sont très utilisés dans la catalyse des réactions d'alkylation énantiosélectives d'aldéhydes par des organozinciques.

En 1991, Watanabe et collaborateurs effectuent la synthèse de ferrocénylaminoalcools chiraux 1,2 disubstitués via la lithiation stéréosélective en position 2 de N,N-dialkyl-((S)-iodo-2-ferrocényl)-(1R)-éthylamines et addition sur différents dérivés carbonylés (schéma 38) [49].

Les résultats d'alkylation d'aldéhydes aromatiques par le diéthylzinc, obtenus à l'aide du ((S)-diphénylhydroxy-méthyl-2-ferrocényl)-(1R)-pipéridinoéthane ou (R,S)-DFPE et son analogue diméthylaminé utilisés comme auxiliaires chiraux, sont remarquables (équation 11, tableau 8).

En particulier, la réaction du diéthylzinc sur le parachlorobenzaldéhyde conduit en une heure, à température ambiante, à un rendement et à un excès énantiomérique de 100%.

D'autre part, ce travail montre que, pour de tels catalyseurs, l'encombrement au niveau de la fonction alcool contribue à l'augmentation de l'induction asymétrique mais que le sens de l'induction est indépendant de la chiralité du carbone portant le groupement hydroxy.

Enfin, il est à noter que la réaction du diéthylzinc sur l'heptanal en présence de (-) DFPE conduit à un excès énantiomérique plus faible (ee = 59%).

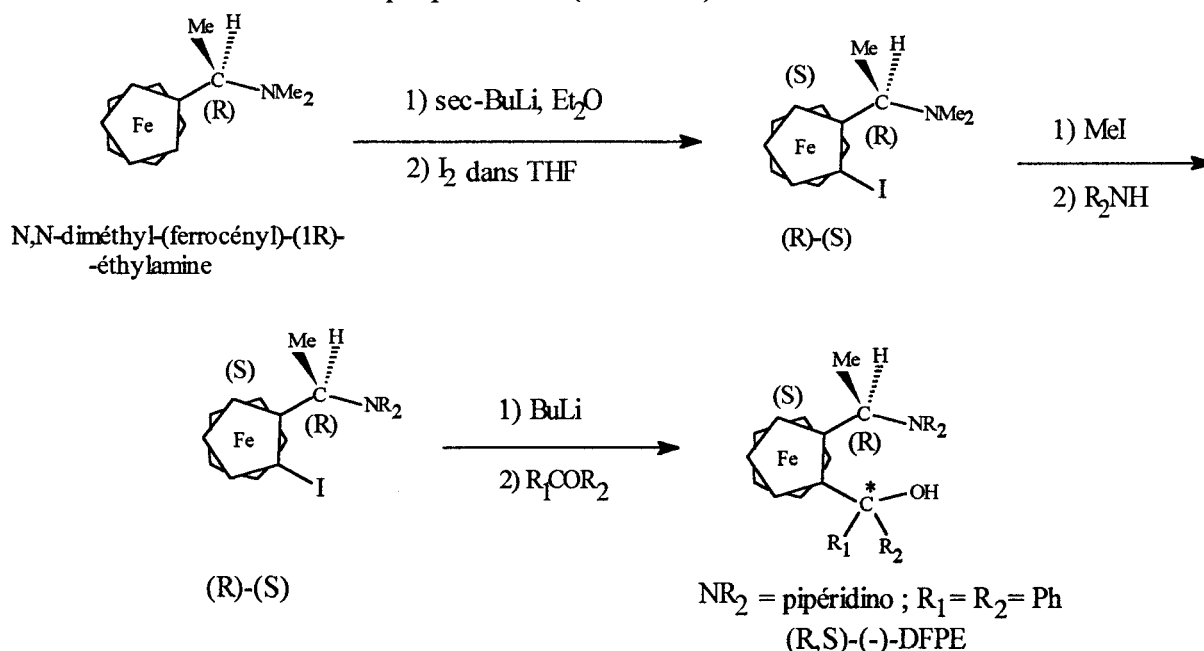
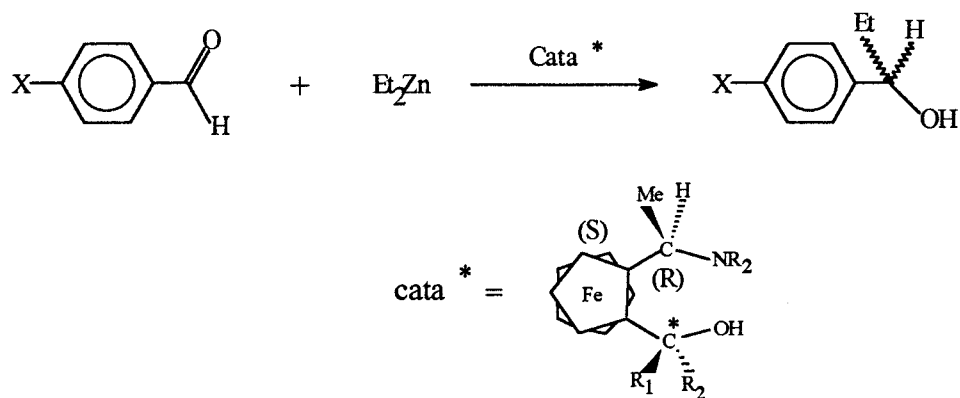


schéma 38



équation 11

X	NR ₂	R ₁	R ₂	temps (h)	rdt (%)	ee (%)
H	diméthylamino	Ph	H	3	95	91 (R)
		H	Ph	2	96	93 (R)
		t-Bu	H	2	95	94 (R)
		H	t-Bu	1	95	94 (R)
		i-Pr	i-Pr	2	92	94 (R)
		Ph	Ph	2	99	97 (R)
H	pipéridino	Ph	Ph	1	99	99 (R)
Cl	pipéridino	Ph	Ph	1	100	100 (S)

tableau 8

En 1992, cette même équipe prépare les éthyl-3-et-n-butyl-3-lactols optiquement actifs, par addition énantiosélective du diéthylzinc et dibutylzinc sur l'orthophthalaldéhyde en présence du (-) et (+) DFPE et de deux nouveaux analogues préparés, à partir du ((R)-iodo-2-ferrocényl)-(1S)-pipéridinoéthane et des benzophénones parachloro et paraméthoxy substituées (équation 12, schéma 39) [50].

La réaction est effectuée à température ambiante dans l'hexane et conduit à des puretés optiques élevées (tableau 9).

L'oxydation ultérieure des lactols obtenus permet d'obtenir des lactones phthaliques optiquement actives, produits d'importance biologique (schéma 40) [51].

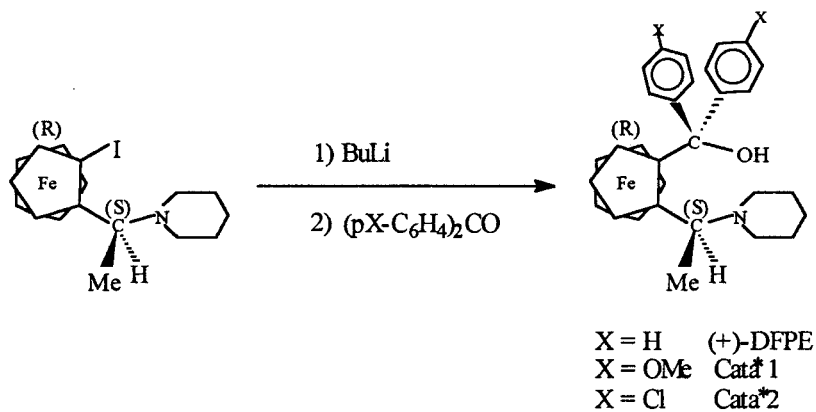
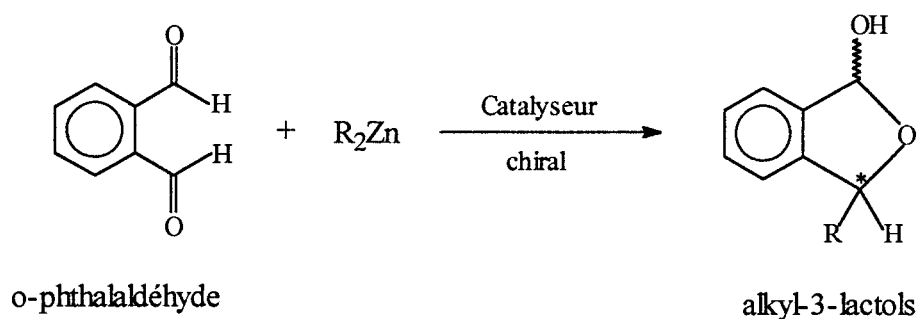


schéma 39



équation 12

R_2Zn	catalyseurs	temps (h)	rendement (%)	ee (%)
Et_2Zn	(-) DFPE	1	95	88 (S)
	(+) DFPE	1	92	88 (R)
	cata*1	1	86	86 (R)
	cata*2	0.5	85	90 (R)
$(n\text{-Bu})_2\text{Zn}$	(-) DFPE	1	50	89 (S)

tableau 9

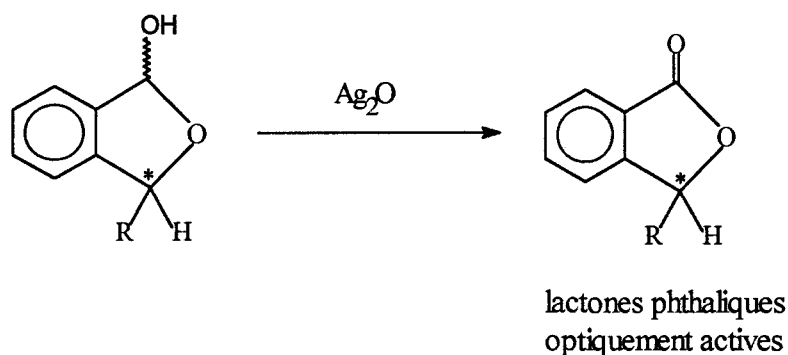
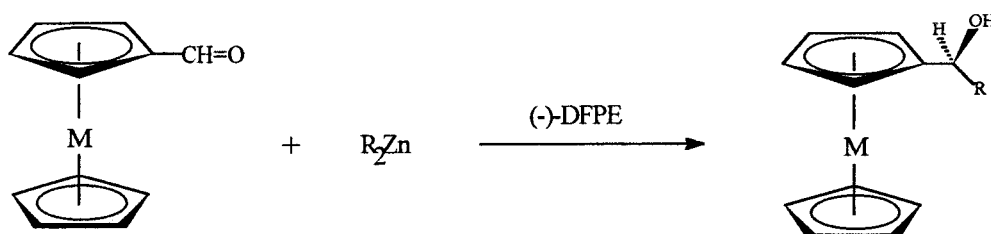


schéma 40

En 1995, l'alkylation énantiosélective de métallocènescarboxaldéhydes par le diméthyl- et diéthylzinc catalysée par le (-) DFPE est réalisée par Makoto Watanabe [52].

Les puretés optiques des métallocényl-alkyl-carbinols obtenus sont remarquables (équation 13, tableau 10).



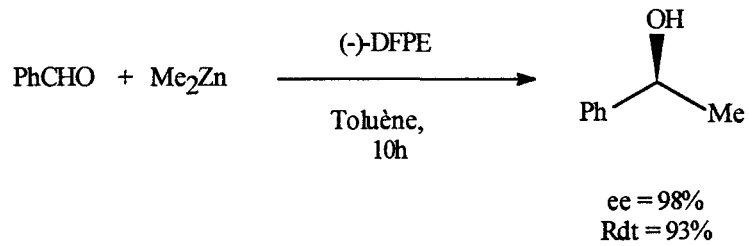
M = Fe : Ferrocènescarboxaldéhyde
M = Ru : Ruthénocènescarboxaldéhyde

équation 13

M	R ₂ Zn	temps (h)	rendement (%)	ee (%)
Fe	Me ₂ Zn	6	96	96.6 (S)
Ru	Me ₂ Zn	12	90	96.9 (S)
Fe	Et ₂ Zn	1	95	99 (S)
Ru	Et ₂ Zn	2	91	98 (S)

tableau 10

De même, la méthylation du benzaldéhyde par le diméthylzinc en présence de (-) **DFPE**, conduit à l'hydroxy-(1S)-éthylbenzène avec 93% de rendement et un excès énantiomérique de 98% (équation 14).



équation 14

OBJECTIF DE NOTRE ETUDE

Comme nous nous sommes attachés à le montrer dans cette partie bibliographique, les dérivés ferrocéniques optiquement actifs dotés de la chiralité planaire ont pris une importance considérable du fait de leurs applications en tant que ligands efficaces en catalyse asymétrique.

Le principal précurseur ferrocénique optiquement pur, employé pour la synthèse de ligands ferrocéniques à chiralité planaire, est la N,N-diméthyl-ferrocényl-1-éthylamine.

Cette amine est d'ailleurs devenu un produit commercial.

La préparation de nouveaux synthons chiraux possédant un ou plusieurs centres chiraux et permettant d'introduire une chiralité planaire contrôlée par transfert de chiralité, chiralité centrale-chiralité planaire, est aujourd'hui l'un des principaux défis de la chimie organométallique.

L'objectif du présent travail est la synthèse énantiosélective de ferrocénylalkylamines chirales.

L'attaque, par des agents nucléophiles, d'imines prochirales possédant un centre chiral fixé sur la fonction imine, est d'un intérêt certain dans l'élaboration de produits optiquement actifs.

Cette stratégie de synthèse a été exploitée par S.G. Pyne et collaborateurs [10] en série ferrocénique en utilisant la phényl-(1R)-éthylamine comme auxiliaire chiral, et s'avère être une méthode efficace de synthèse de synthons chiraux ferrocéniques.

Cette approche synthétique est donc toute indiquée pour accéder au but recherché.

Nous nous proposons donc, d'élaborer des imines ferrocéniques prochirales par condensation de dérivés ferrocéniques carbonylés et d'auxiliaires chiraux aminés et de les soumettre à l'addition d'agents nucléophiles alkylants (organométalliques) ou réducteurs (hydrures).

Le choix de l'auxiliaire chiral sera d'abord à définir en fonction des critères suivants :

- sa disponibilité
- la facilité de clivage de l'auxiliaire chiral du reste de la molécule après synthèse asymétrique

L'élaboration des imines ferrocéniques à partir de l'auxiliaire choisi sera ensuite mise en oeuvre.

L'attaque par des agents nucléophiles de ces imines ferrocéniques et la détermination de l'excès diastéréoisomérique obtenu seront alors effectuées.

L'analyse des facteurs stéréochimiques contrôlant l'orientation d'attaque sur les iminoalcools ferrocéniques sera également abordée.

Enfin, le clivage des aminoalcools ferrocéniques obtenus et la détermination de la pureté optique des amines ferrocéniques libérées conclura cette étude.

En résumé, ce travail a pour but de rechercher la voie de synthèse asymétrique des ferrocénylalkylamines la plus efficace en accord avec les règles énoncées par Eliel.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Letters*, **1974**, N°49-50,4405.
- 2 - K. Schlögl, *Top. Stereochem.*, **1967**, 1, 39 à 91.
- 3 - M. Rosenblum et R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5443.
- 4 - L. N. Mulay et A. Attalla, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 85, 702.
- 5 - D. Marquarding, H. Klusaceck, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5389.
- 6 - D. W. Slocum, B. W. Rockett et C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1241.
- 7 - C. R. Hauser et J. K. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 906.
- 8 - L. H. Goodson et H. Christopher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 358.
- 9 - a) D. B. Luten, *J. Org. Chem.*, **1938**, 3, 588.
b) E. Knoevenagel, E. Mercklin, *Ber.*, **1904**, 37, 4087.
- 10 - D. M. David, L. P. Kane Maguire et S. G. Pyne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 888.
- 11 - E. L. Eliel, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 1503.
- 12 - K. Soai et S. Niwa, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 833.
- 13 - Y. Matsumoto, A. Ohno, S. Lu, T. Hayashi, N. Oguni et M. Hayashi, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1993**, 4, 8, 1763.
- 14 - a) G. W. Gokel et I. K. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 191.
b) G. W. Gokel et I. K. Ugi, *J. Chem. Educ.*, **1972**, 49, 294.
- 15 - G. W. Gokel, D. Marquarding, I. K. Ugi, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 20, 3052.
- 16 - a) E. A. Hill et S. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 3484.
b) E. A. Hill et S. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3840.
c) E. A. Hill et S. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4216.

- 17 - a) W. Hanstein, H. J. Berwin et T. G. Traylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 829.
b) W. M. Schubert et D. F. Gurka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1443.
- 18 - a) T. G. Traylor, W. Hanstein, H. J. Berwin, N. A. Clinton et R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5715.
b) J. C. Ware et T. G. Traylor, *Tetrahedron Letters* **1965**, *18*, 1295.
c) M. Cais, J.J. Dannenberg, A. Eisenstadt, M. I. Levenberg et J. H. Richards, *Tetrahedron Letters*, **1966**, *15*, 1695.
- 19 - T. G. Traylor et J. C. Ware, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2304.
- 20 - R. Sheldon, *Chem. et Ind.*, **1990**, 212.
- 21 - a) J. B. Jones, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3351.
b) A. D. Ryabov, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 931.
c) J. B. Jones, *Pure Appl. Chem.*, **1992**, *64*, 1055.
- 22 - N. W. Boaz, *Tetrahedron Letters*, **1989**, *30*, 2061.
- 23 - T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto et M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 1138.
- 24 - a) W. R. Cullen et J. D. Woollins, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1793.
b) W. R. Cullen, F. W. B. Einstein, C. H. Huang, A.c. Willis et E. S. Yeh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 988.
- 25 - A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler; H. Landert et A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4062.
- 26 - M. Sawamura, H. Hamashima et Y. Ito, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, *2*, *7*, 593.
- 27 - a) T. Hayashi, M. Kumada, *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 395-401.
b) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.*, **1988**, *60*, *7*.
c) I. Ojima, N. Clos et C. Bastos, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, *22*, 6901.
d) M. Sawamura Y. Ito, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 857.
e) A. Togni et L. M. Venanzi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 497.

- f) A. Togni et T. Hayashi, *Ferrocenes, Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science, VCH* **1995**.
- 28 - a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6429.
b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 10.
c) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Buchman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5946.
- 29 - H. Brunner, *Top. Stereochem.*, **1988**, *18*, 129.
- 30 - a) R. Selke, H. Pracejus, *J. Mol. Catal.*, **1986**, *37*, 213.
b) I. Habus, Z. Raza, V. Sunjic, *J. Mol. Catal.*, **1987**, *42*, 173.
- 31 - a) M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.*, **1979**, *5*, 303.
b) M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.*, **1980**, *7*, 411.
- 32 - a) A. Karim, A. Mortreux, F. Petit, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *312*, 375.
b) E. Cesarotti, A. Chiesa, G. Ciani, A. Sironi, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *251*, 79.
- 33 - M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6292.
- 34 - H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal, J. Korp, *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 1137.
- 35 - K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 8265.
- 36 - A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932.
- 37 - P. A. Mc Neil, N. K. Roberts, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2280.
- 38 - a) M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2653.
b) M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8518.
- 39 - a) W. R. Cullen, F. W. B. Einstein, C. H. Huang, A. C. Willis et E. S. Yeh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 988.
b) W. R. Cullen et J. D. Woolins, *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1793.

- 40 - T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Letters*, **1976**, *14*, 1133.
- 41 - M. Sawamura, R. Kuwano et Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9602.
- 42 - T. Hayashi, N. Kawamura, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7876.
- 43 - a) P. Bionviani, A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 1188.
b) M. Tanaka, Y. Watanabe, T. Mitsudo, H. Iwane, Y. Takegami, *Chem. Lett.*, **1973**, 239.
c) A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 6.
- 44 - T. Hayashi, T. Mise, M. Kumada, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 4351.
- 45 - H. Takahashi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Chem. Lett.*, **1987**, 855.
- 46 - H. Takeda, T. Tachinami, M. Aburatani, H. Takahashi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 363.
- 47 - S. Toros, L. Kollar, B. Heil, L. Marko, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *232*, C17.
- 48 - T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *5*, 425.
- 49 - M. Watanabe, S. Araki et Y. Butsugan, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2218.
- 50 - M. Watanabe, N. Hashimoto, S. Araki et Y. Butsugan, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 472.
- 51 - a) D. H. R. Barton, J. X. de Vries, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1916.
b) Y. Ogawa, K. Mosaka, M. Chin, H. Mitsuhashi, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 865.
- 52 - M. Watanabe, *Synlett.*, **1995**, 1050

DEUXIEME PARTIE

**SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE
D'AMINES FERROCENIQUES
OPTIQUEMENT PURES**

CHAPITRE I
CHOIX DE L'AUXILIAIRE CHIRAL

INTRODUCTION

L'attaque par des agents nucléophiles d'imines prochirales possédant un centre chiral sur l'atome d'azote, est d'un intérêt certain dans l'élaboration de produits aminés optiquement actifs.

Les deux principales applications sont la synthèse des acides α -aminés et celle d'amines primaires optiquement actives.

I - SYNTHÈSE DES α -AMINOACIDES : INTRODUCTION DE LA FONCTION COOH

La synthèse des acides α -aminés par introduction de la fonction COOH par l'intermédiaire de l'attaque d'ions CN^- sur une base de Schiff possédant un centre chiral, est connue depuis les études de Strecker en 1850 [1].

La première synthèse asymétrique suivant ce protocole a été développée par Harada à partir de 1963 [2].

Le principe de base développé fait intervenir la condensation d'une amine optiquement active sur un aldéhyde pour former la base de Schiff chirale ; l'addition à postériori d'HCN donne un α -aminonitrile optiquement actif, qui, après hydrolyse et hydrogénolyse, engendre un α -aminoacide (schéma 1).

L'inducteur chiral choisi par Harada est la (-)-phényl-(1S)-éthylamine.

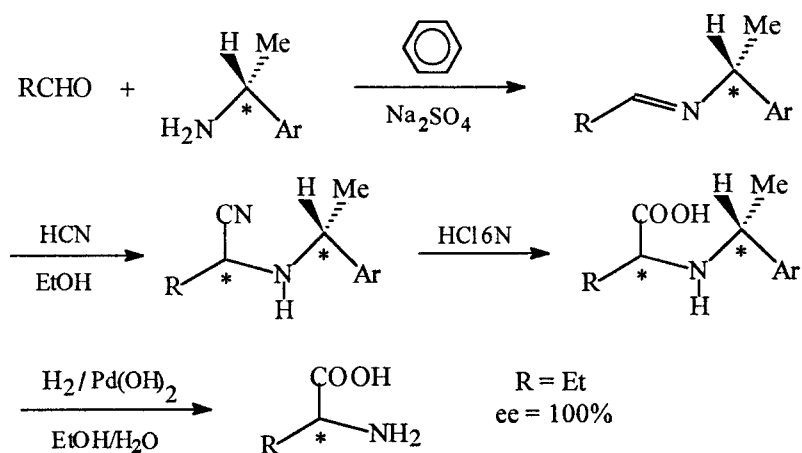


schéma 1

Très récemment, l'utilisation de carbohydrates particuliers tels que la 2,3,4-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamine comme inducteur chiral a été mise en oeuvre par Kunz et collaborateurs [3] et permet d'obtenir, après hydrolyse acide, les acides aminés désirés avec de bons excès énantiomériques (schéma 2).

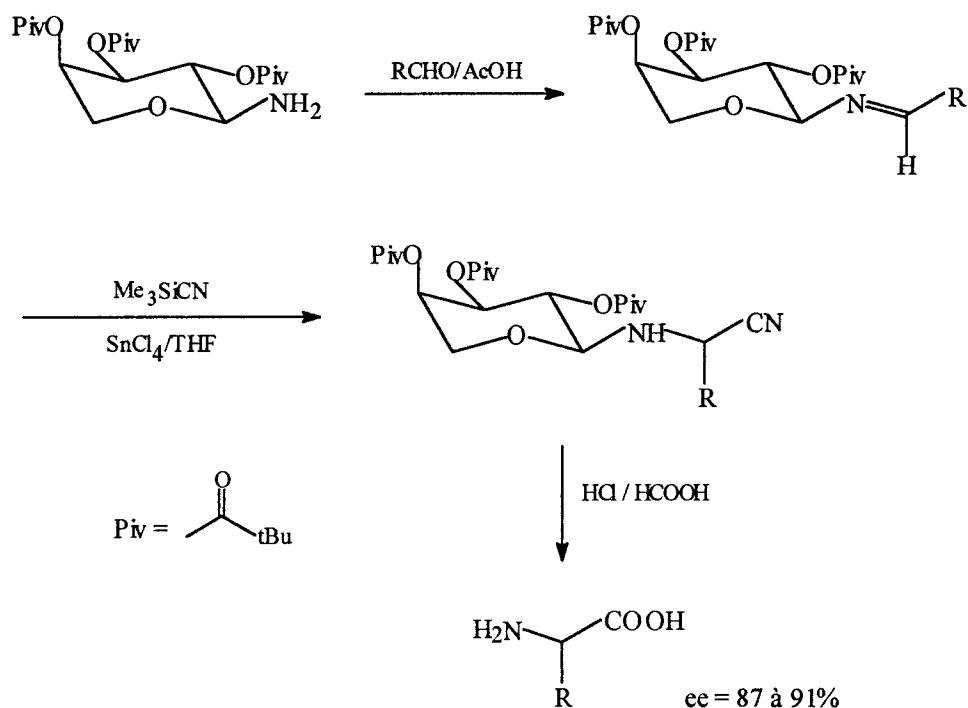


schéma 2

II - SYNTHÈSE D'AMINES PRIMAIRES OPTIQUEMENT ACTIVES :

Les amines primaires optiquement actives peuvent être obtenues via une alkylation ou une réduction asymétrique d'imines prochirales induite par un agent optiquement actif fixé sur l'atome d'azote ou en quantité catalytique dans le milieu réactionnel.

A - SYNTHÈSE VIA L'ALKYLATION D'UNE IMINE PROCHIRALE :

La réaction de l'imine aromatique, issue de la condensation du benzaldéhyde et du (S)-valinol, avec le bromure d'allyle en présence de zinc dans le tétrahydrofurane génère l'aminoalcool de configurations (S,S) portant un groupement allylique sur la position benzylique avec une diastéréosélectivité totale.

Le clivage oxydant à l'aide d'acide périodique en présence de méthylamine aqueuse conduit à la phényl-(1S)-but-2-èneamine optiquement pure [4] (schéma 3).

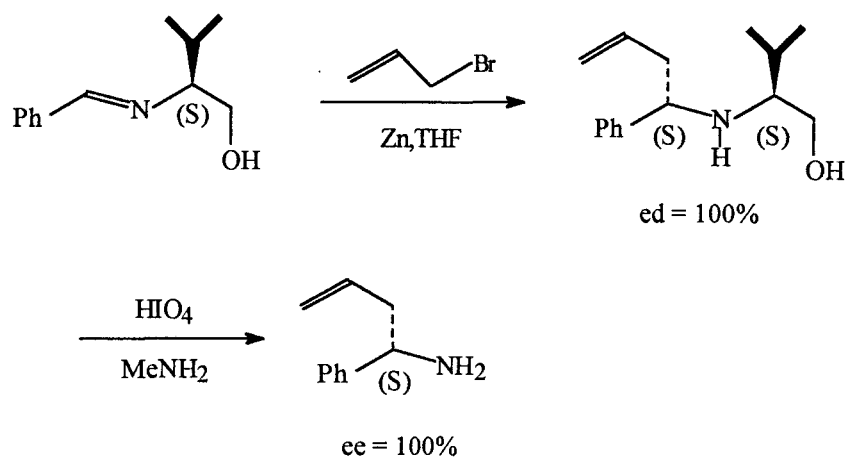


schéma 3

Un exemple particulier où l'inducteur chiral n'est pas porté par l'imine est l'addition du diéthylzinc sur des N-diphénylphosphinoylimines avec une bonne énantiosélectivité en présence d'une éphédrine chirale supportée sur du polystyrène [5] (schéma 4).

Le départ du groupe N-diphénylphosphinoyl s'effectue facilement par hydrolyse acide et donne naissance à une alkyl-1-propylamine optiquement active.

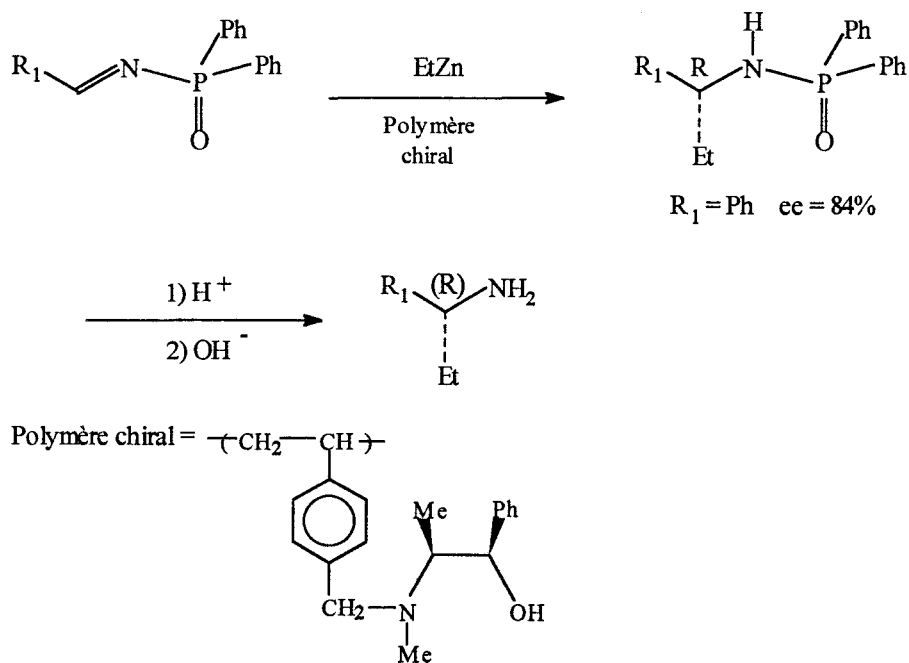


schéma 4

B - SYNTHÈSE VIA LA RÉDUCTION D'UNE IMINE PROCHIRALE :

La réduction de l'imine obtenue par condensation de la phényl-(1S)-éthylamine et la pinacolone par le diéthylaminoborohydrure de lithium $[\text{Li}(\text{Et})_2\text{NBH}_3]$ génère l'amine secondaire optiquement active correspondante avec un excès diastéréoisomérique de 92%.

Le clivage par H_2 en présence de Pd-OH/C aboutit à l'amine primaire correspondante [6] (schéma 5).

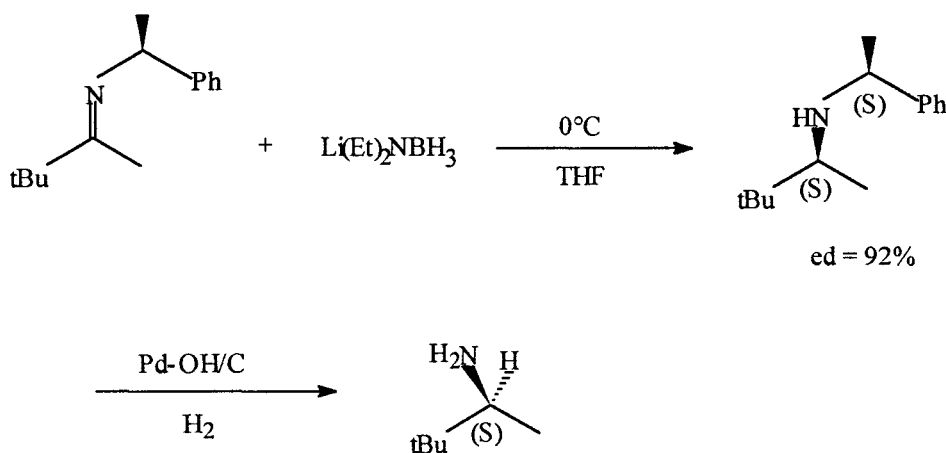


schéma 5

La synthèse d'amines primaires optiquement actives trouve naturellement des applications en biologie.

Par exemple, les amines optiquement pures de nature stéroïdiques ont été élaborées.

La réduction, à l'aide de B_2H_6 , de l'imine préparée à partir de la (S)-(-)- α -méthylbenzylamine et d'une cétone stéroïdique judicieusement choisie, puis débenzylation, fournit l'amine primaire stéroïdique énantiomériquement pure correspondante ou funtuphyllamine A [7] (schéma 6).

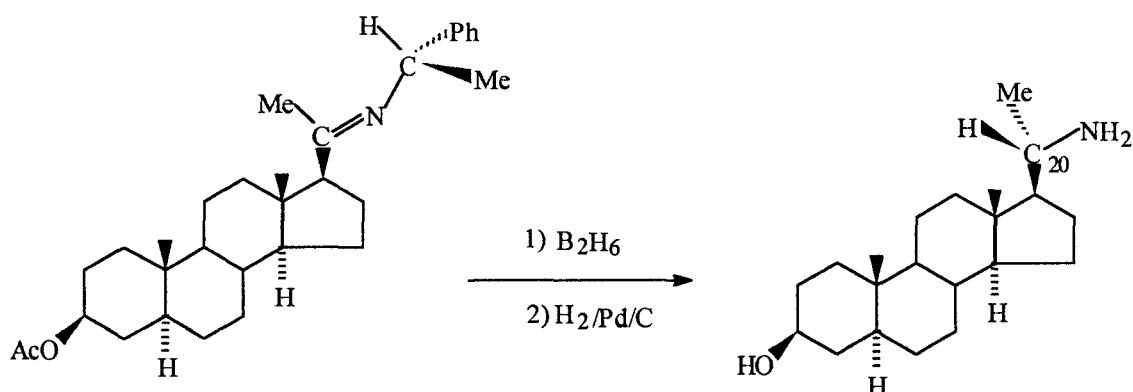


schéma 6

L'imine issue de la condensation d'acétophénone substituée et de la (S)-(-)- α -méthylbenzylamine est réduite par hydrogénation hautement diastéréosélective en amine secondaire.

Le clivage benzylique par hydrogénolyse permet d'obtenir l'amine primaire optiquement active correspondante [8] (schéma 7).

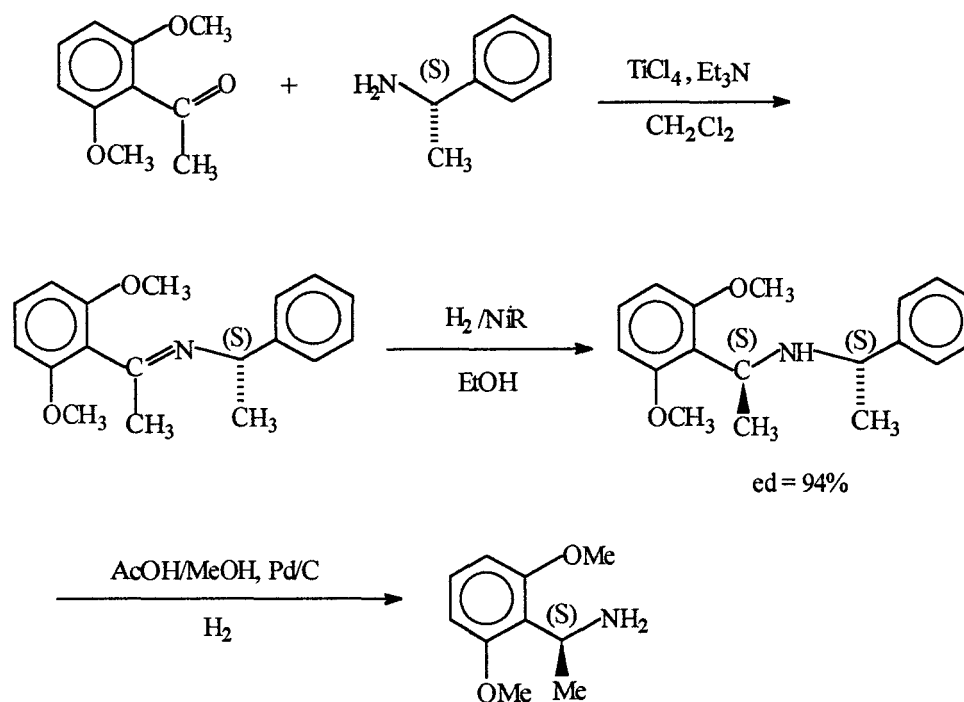


schéma 7

OBJECTIF :

La synthèse asymétrique de dérivés aminés optiquement actifs est un domaine très exploré de la chimie organique.

En particulier, une voie de synthèse asymétrique simple et efficace est :

- la synthèse d'une aldimine prochirale à partir d'aminoalcools optiquement purs
- son alkylation à l'aide de réactifs organométalliques
- le clivage oxydant du nouvel aminoalcool obtenu libérant une amine optiquement active

L'application de cette stratégie à partir des mêmes aminoalcools et de dérivés ferrocéniques carbonylés est l'objet de cette étude.

Les aminoalcools chiraux les plus fréquemment employés dans la littérature sont le (S)-valinol et le (R)-phénylglycinol.

La préparation d'iminoalcools ferrocéniques au départ du (S)-valinol et du (R)-phénylglycinol et de dérivés carbonylés ferrocéniques sera mise en oeuvre, le choix de l'auxiliaire chiral employé étant dicté par la possibilité d'appliquer un clivage simple et bien connu aux aminoalcools ferrocéniques obtenus après addition nucléophiles sur les imines synthétisées.

L'emploi d'aminoalcools optiquement actifs offrent de plus les avantages suivants :

- 1) ils font partie du "réservoir chiral", c'est-à-dire constituent une famille de composés directement issus de produits naturels (les α -aminoacides), peu coûteux, et commerciaux.
- 2) les aminoalcools ferrocéniques optiquement actifs qui seront obtenus sont des auxiliaires chiraux potentiels pour l'addition catalytique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.
- 3) ces aminoalcools, par phosphinylation de la fonction amine secondaire et alcool, peuvent être transformés en AMPP ferrocéniques, ligands non synthétisés jusqu'à aujourd'hui.

En résumé, de part l'intérêt économique qu'il représente, les applications synthétiques et catalytiques qui en découlent, le choix d'aminoalcools naturels est judicieux.

CHAPITRE II
SYNTHESE DES ALDIMINES
FERROCENIQUES PROCHIRALES
A PARTIR DU (S)-VALINOL ET DU
(R)-PHENYLGLYCINOL

INTRODUCTION

La description d'une procédure de synthèse d'aldimines à partir du ferrocène-carboxaldéhyde et des aminoalcools choisis est l'objet de ce chapitre.

Ces dernières seront alkylées par des organolithiens.

I - DETERMINATION DES CONDITIONS DE REACTION :

L'élaboration d'imines constitue un domaine d'investigation très étendu.

Les procédures de synthèses employées sont nombreuses et variables selon la nature du dérivé carbonyle ou de l'amine utilisés : passage d'une amine gazeuse à travers une cétone solide en fusion [9,10], réaction d'amines avec des aldéhydes sans solvant ni catalyseur [11], déplacement de l'équilibre par élimination azéotropique de l'eau formée lors de la synthèse d'aldimines dans un solvant à faible point d'ébullition [12], traitement d'aldéhydes avec des amines dans des solvants diverses tels que l'éther éthylique, le tétrahydrofurane ou le benzène en présence de tamis moléculaire [13,14-17], réaction catalysée par des solutions basiques d'hydroxyde de sodium ou de potassium [12,18-21], condensation en présence de réactifs acides tels que l'acide paratoluènesulfonique [22,23], méthanesulfonique [12], ou de tétrachlorure de titane [12,24-25], sont autant de conditions de réaction connues pouvant être exploitées.

Ces références nous permettent de choisir les meilleures conditions expérimentales pour nos imines cibles.

Les travaux de Wright [26] de 1990 nous ont guidés pour le choix du solvant et du catalyseur.

La synthèse d'une aldimine ferrocénique par condensation d'un aldéhyde ferrocénique et de la phényl-(1R)-éthylamine a été effectuée par cet auteur (schéma 8) selon la procédure suivante :

- le solvant était le benzène
- l'amine était en quantité stoechiométrique
- la température de réaction était de 40°C
- le temps de réaction était de 2 heures
- le catalyseur était l'acide camphorsulfonique

L'imine ferrocénique obtenue n'est pas stable sur colonne chromatographique de gel de silice et n'a pas été isolée.

La réduction de cette imine par LiAlH_4 dans le THF a été réalisée après évaporation directe du solvant et sans purification préalable de l'imine synthétisée.

Le rendement global a été de 80%.

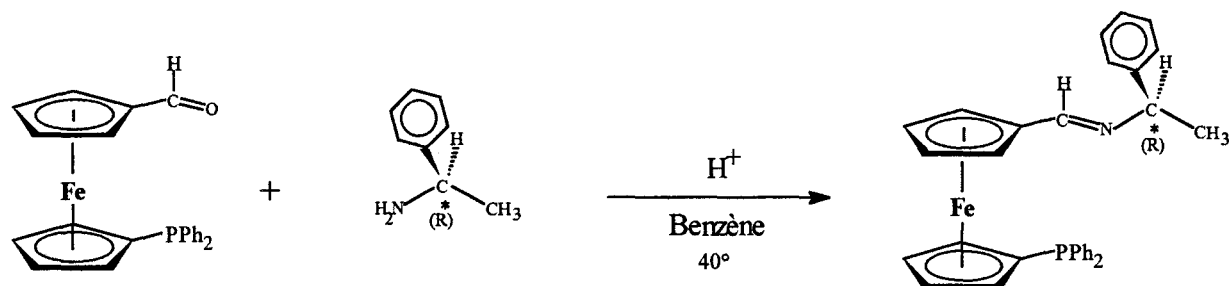


schéma 8

L'article de Takahashi et collaborateurs publié en 1983 [27] explicite la synthèse d'imines de structures comparables à celles que nous souhaitons élaborer.

De plus, les auteurs préconisent des conditions de réaction très proches de celles employées par Wright.

En effet, le mélange du (S)-valinol et d'aldéhydes aromatiques (quantités stoechiométriques, benzène à reflux pendant 5 heures, dispositif de Dean-Stark) conduit aux imines correspondantes avec de bons rendements (70 à 75%) (schéma 9).

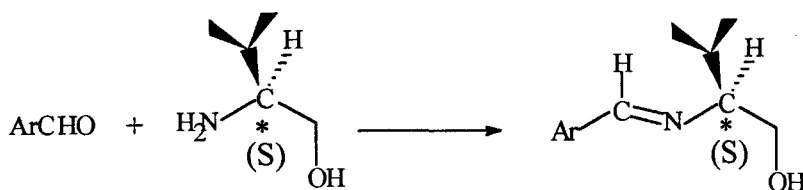


schéma 9

L'ensemble des données bibliographiques conduisent à proposer les conditions de réaction suivantes :

- le choix du solvant s'est porté sur le benzène
- le catalyseur retenu est l'acide camphorsulfonique
- une température de réaction intermédiaire entre 40° et le reflux
- un temps de réaction de 2 à 5 heures semble suffisant
- un déplacement de l'équilibre est favorisé par l'emploi de tamis moléculaire piégeant les molécules d'eau générées par la réaction.

II - SYNTHESES ET OPTIMISATION :

Un premier essai de synthèse d'iminoalcools ferrocéniques à partir du ferrocène-carboxaldéhyde et du (S)-valinol en excès (1.5 équivalent), a été réalisé dans le benzène, sur tamis moléculaire 5 angströms, en présence d'une quantité catalytique d'acide camphorsulfonique (0.05 équivalent).

Le mélange réactionnel est porté à une température de 50-55° pendant 4 heures.

Un seul produit de réaction est observé par chromatographie sur couche mince sous la forme d'une tache violette (couleur révélant la présence d'une conjugaison de doubles liaisons) et possède un facteur de rétention inférieur à celui de l'aldéhyde ferrocénique n'ayant pas réagi totalement.

Le spectre RMN ^1H du produit brut réactionnel obtenu après filtration, lavage du tamis par CH_2Cl_2 et évaporation du solvant, montre la présence du singulet présent à 8.1 ppm correspondant au signal du proton du groupement imino.

Les tentatives de purification de l'imine sur colonne chromatographique de gel de silice, se sont avérées infructueuses suite à l'hydrolyse de l'imine sur silice.

L'optimisation de la réaction de condensation est basée sur les rendements obtenus après réduction du brut réactionnel par le borohydure de sodium dans l'éthanol absolu à température ambiante pendant 5 heures.

Les mêmes conditions de réduction très douces, ont été reprises pour chaque essai de condensation (schéma 10).

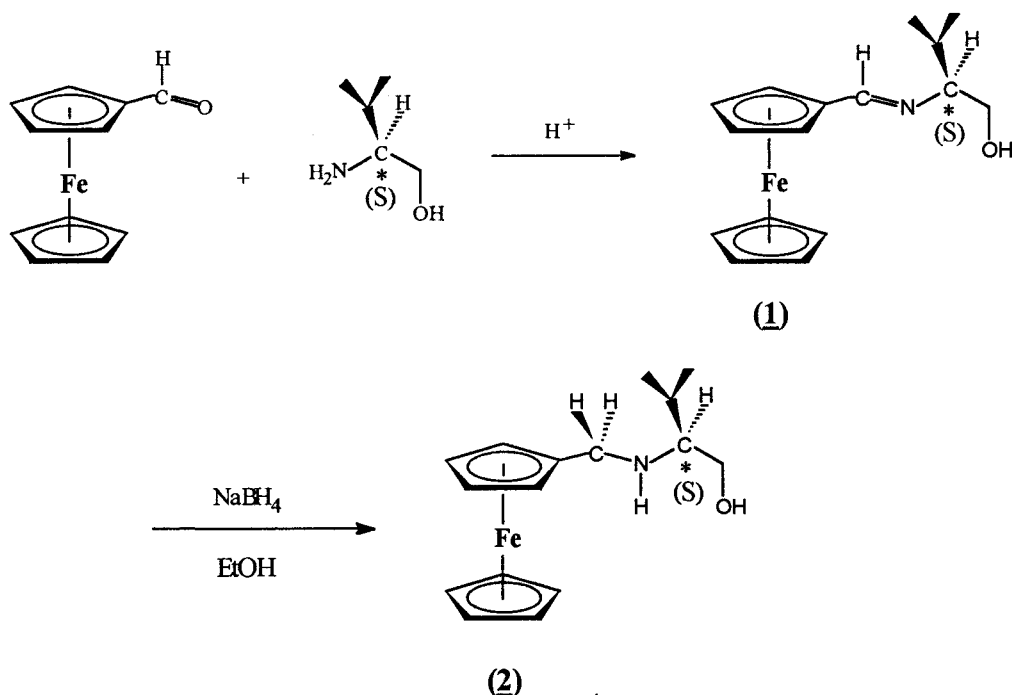


schéma 10

Il s'avère qu'une augmentation de la quantité d'acide dans les conditions préalablement définies (excès d'aminoalcool, tamis moléculaire 5 angströms, 4 heures de réaction, chauffage du mélange réactionnel à 50°C), conduit à une augmentation du rendement de la réaction (tableau 1).

quantité d'acide	rendements (après réduction)
0.05 équivalent	42 %
0.1 équivalent	43 %
0.5 équivalent	55 %
0.9 équivalent	75 %
1 équivalent	60 %

tableau 1

Le (ferrocényl)méthylidèneamino-(2S)-méthyl-3-butan-1-ol (**1**) est ainsi obtenu et donne après réduction, le (ferrocényl)méthylamino-(2S)-méthyl-3-butan-1-ol (**2**) avec 75% de rendement.

Ces conditions opératoires appliquées au (R)-phénylglycinol procure le (ferrocényl)méthylamino-(2R)-phényl-2-éthanol (**4**) avec un rendement de 80% (schéma 11).

Les produits obtenus sont deux solides jaunes.

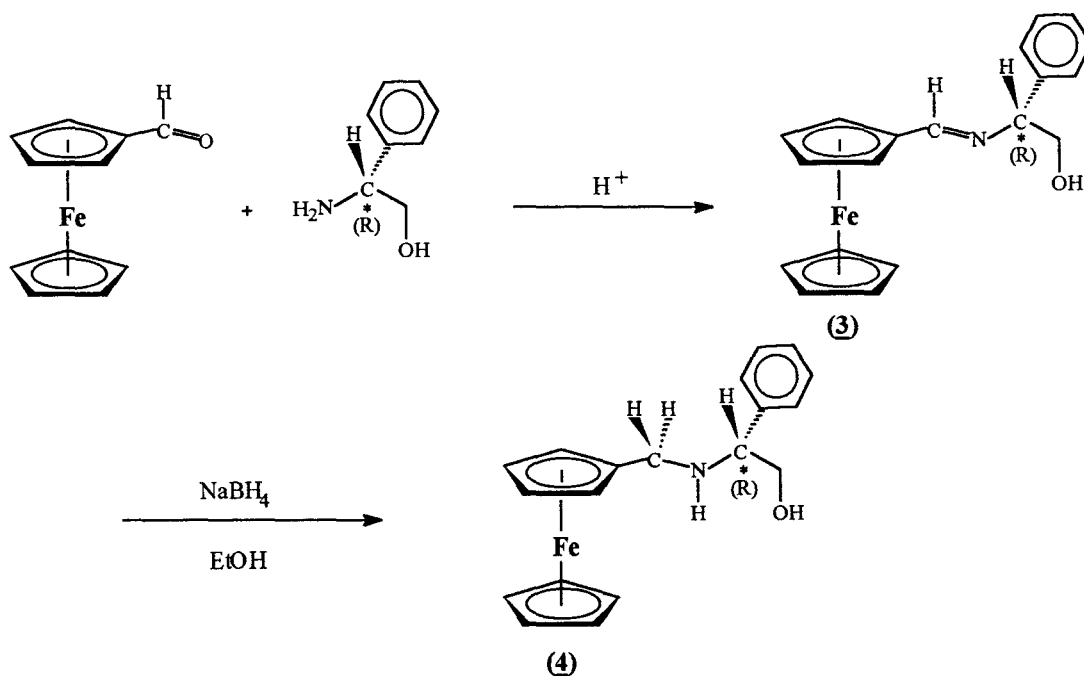


schéma 11

III - DETERMINATION DE LA PURETE OPTIQUE DES AMINOALCOOLS COMMERCIAUX :

Il est intéressant de vérifier la pureté optique du (S)-valinol (LANCASTER) et du (R)-phénylglycinol (ALDRICH) commerciaux dont dépend celle des produits finaux.

L'H.P.L.C. chirale employée est couplée à un détecteur UV.

Cette technique ne peut être utilisée avec le valinol mais est applicable après association avec le ferrocène.

La réaction de condensation de l'aminoalcool sur l'aldéhyde ferrocénique suivi de sa réduction par NaBH_4 ne s'accompagne pas d'épimérisation comme l'atteste les travaux de Pyne et collaborateurs [28] (schéma 12).

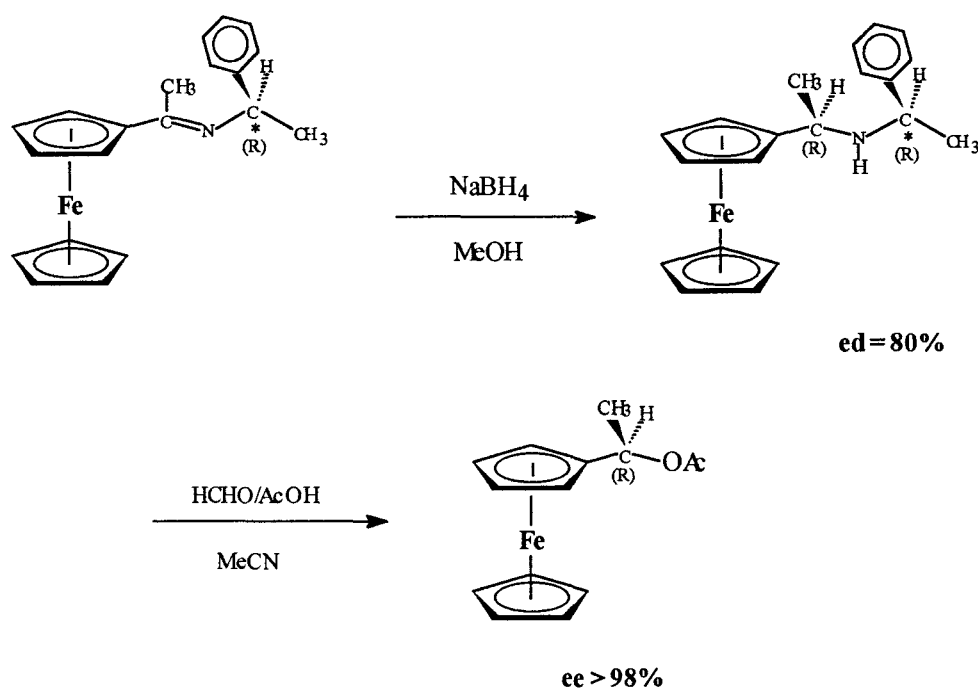
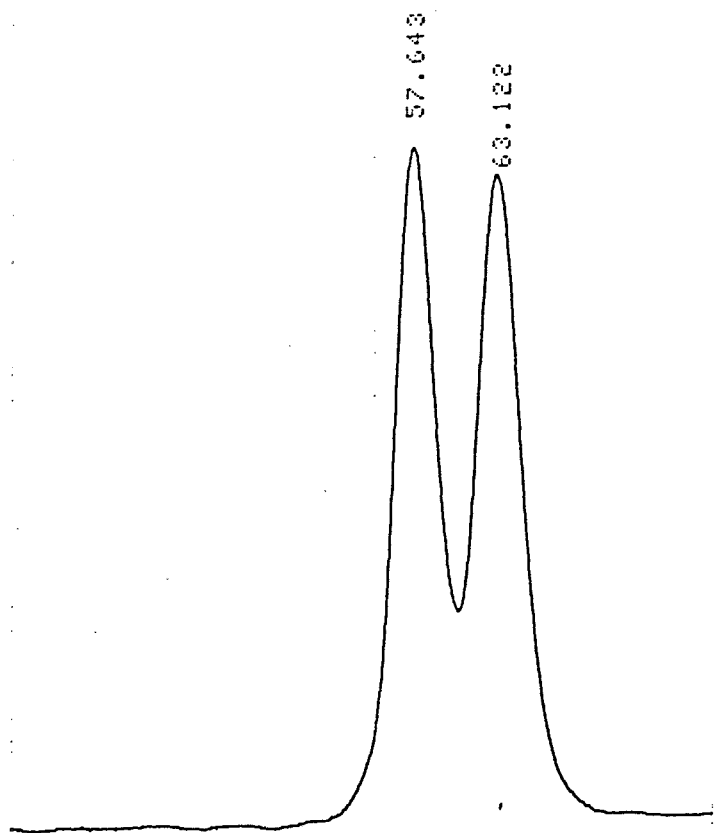
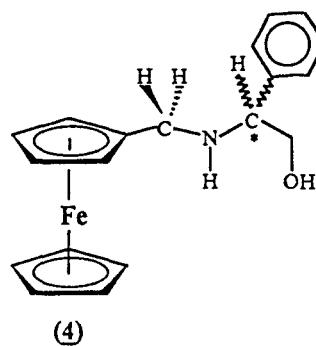
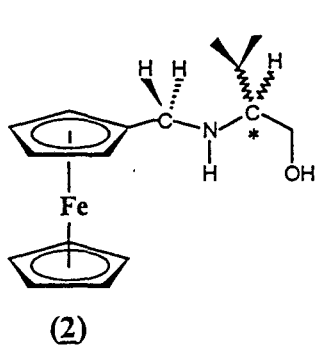


schéma 12

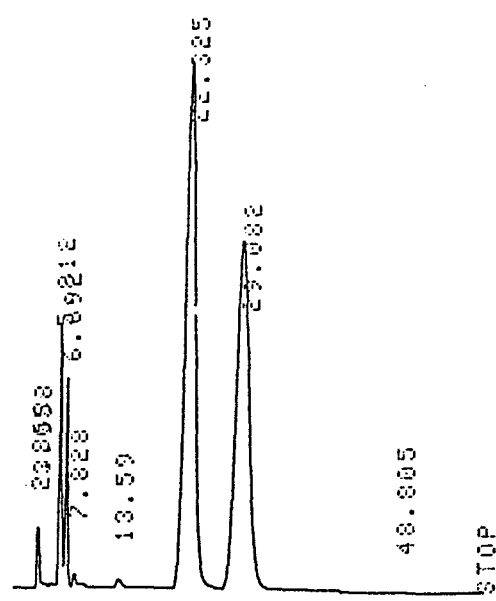
La synthèse de **(2)** et **(4)** à partir des aminoalcools commerciaux sous la forme énantiomériquement pur ou enrichis a été effectuée.

L'analyse par la même H.P.L.C. chirale (CHIRALCEL OD 250 x 4,6 mm) des deux aminoalcools ferrocéniques sous chaque forme a montré que les 2 aminoalcools destinés à être utilisés comme auxiliaires chiraux étaient optiquement purs (ee > 99%) (figure 1).

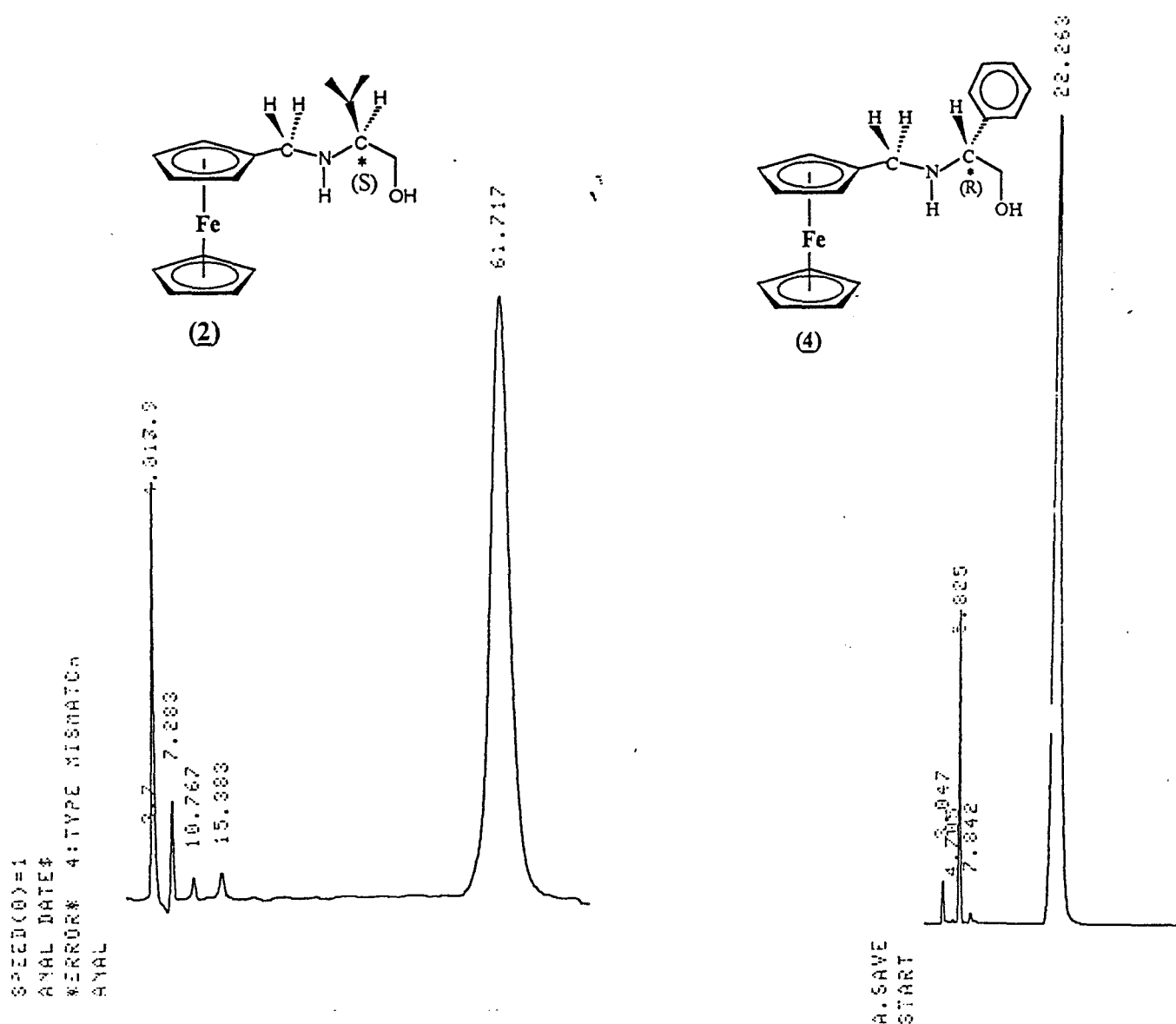
figure 1

MELANGES D'ENANTIOMERES

.SAVE
.ART



PRODUITS OPTIQUEMENT PURS COMMERCIAUX



CONCLUSION

Une procédure de synthèse menant aux aldimines ferrocéniques issues du ferrocène-carboxaldéhyde et du (S)-valinol ou du (R)-phénylglycinol a été optimisée.

La réduction de ces imines par le borohydrure de sodium dans l'éthanol conduit à des aminoalcools ferrocéniques optiquement purs possédant un centre de chiralité (celui de l'auxiliaire chiral).

La stratégie consistant à associer le (S)-valinol et le (R)-phénylglycinol à une structure ferrocénique sans racémisation du centre chiral des aminoalcools naturels a permis la détermination de la pureté optique de ces derniers par H.P.L.C. chirale.

CHAPITRE III
ADDITIONS NUCLEOPHILES SUR LES
IMINOALCOOLS FERROCENIQUES
CHIRAUX

GENERALITES : L'INDUCTION ASYMETRIQUE

Les aldimines synthétisées comportent un groupe prochiral imino, directement lié à un centre chiral, et susceptible d'être attaqué par un nucléophile.

Par sa présence, ce centre chiral induit une attaque sur une face privilégiée du groupement imino et donnera un diastéréoisomère majoritaire (schéma 13).

La réaction est diastéréosélective.

On définit l'excès diastéréoisomérique par la relation suivante :

$$ed = \% \text{ diastéréoisomère majoritaire} - \% \text{ diastéréoisomère minoritaire}$$

Dans le cadre de cette étude, les diastéréoisomères seront dénommés selon les règles de nomenclature proposée en 1982 par Seebach et Prelog [29].

Le diastéréoisomère de configurations (S,S) ou (R,R) sera appelé **like** (noté **l**).

Le diastéréoisomère de configurations (R,S) ou (S,R) sera appelé **unlike** (noté **u**).

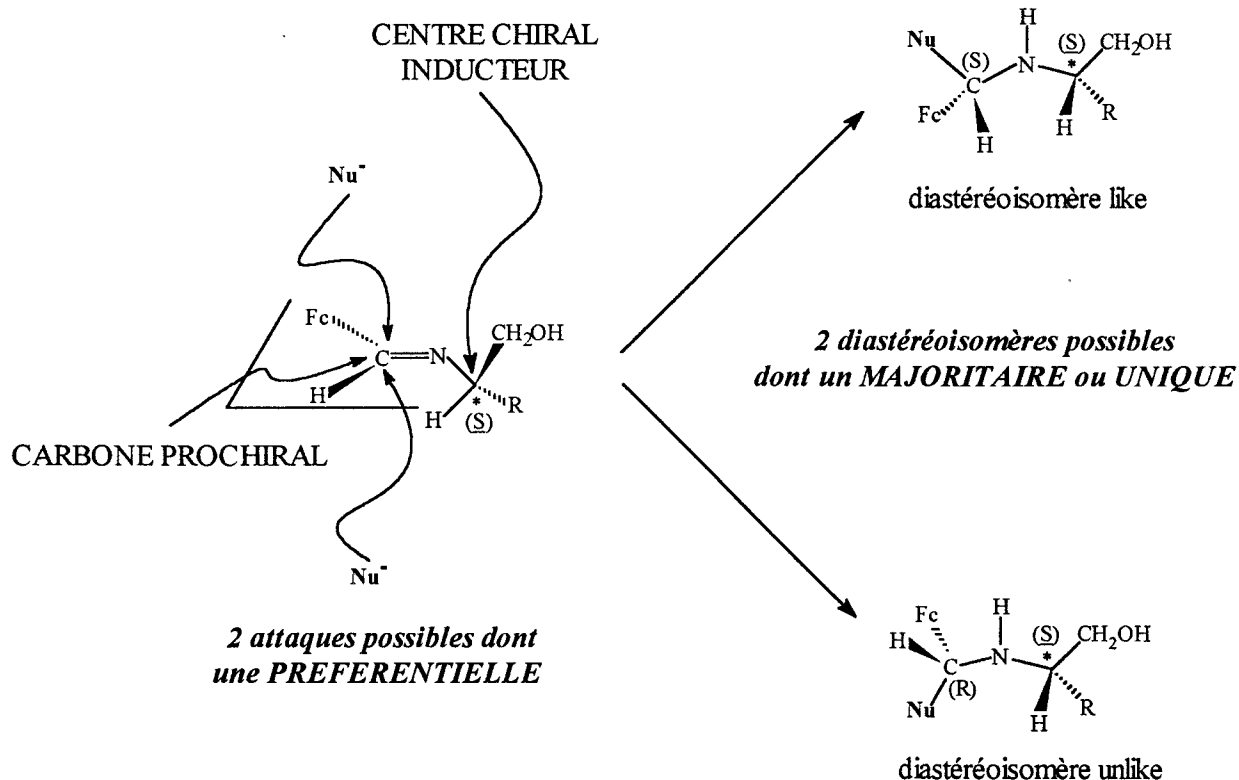


schéma 13

La diastéréosélectivité d'une réaction peut être déterminée par RMN ^1H .

Cette technique permet d'accéder à l'excès diastéréoisomérique obtenu lors des additions nucléophiles sur les iminoalcools ferrocéniques.

I - INTRODUCTION DU GROUPE METHYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE :

A - AU DEPART DU (S)-VALINOL :

1 - ADDITION DU METHYLLITHIUM :

L'imine (**1**) non purifiée en présence du méthyllithium dans le THF anhydre sous atmosphère inerte donne le [(ferrocényl)-1'-éthylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol (**5**) sous 2 formes diastéréoisomères (**5a**) et (**5b**) (schéma 14).

Le rendement obtenu au départ de l'aldéhyde est de 50%.

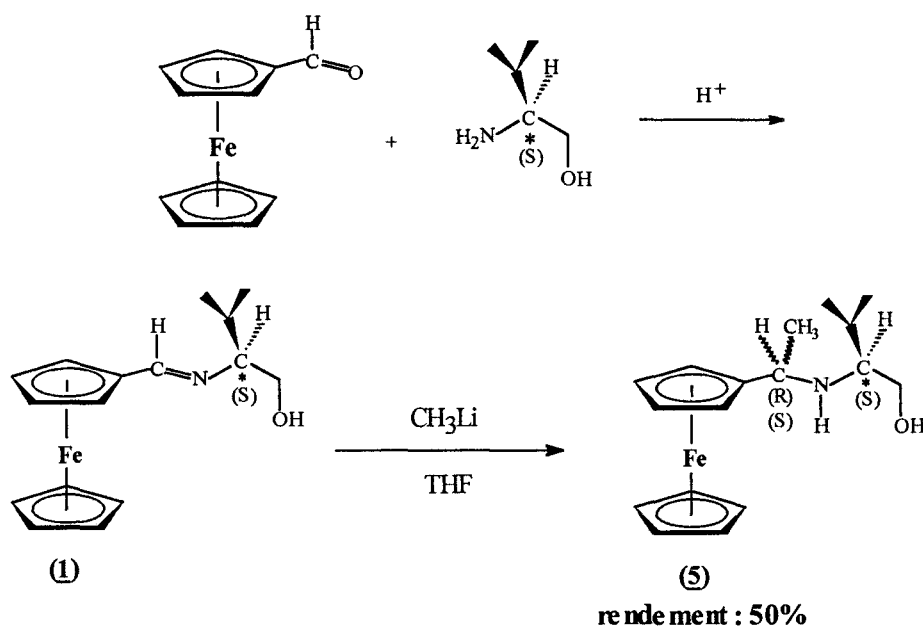


schéma 14

Les 2 diastéréoisomères sont séparés sur colonne chromatographique de gel de silice (schéma 15).

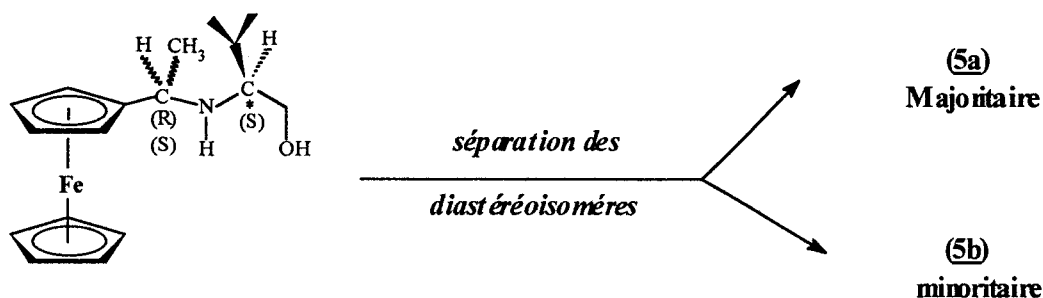


schéma 15

2 - ETUDE DE LA SELECTIVITE PAR RMN DU PROTON :

Comparons les caractéristiques spectrales des 2 diastéréoisomères **(5a)** et **(5b)** regroupées dans le tableau 2.

Chaque diastéréoisomère présente en RMN ^1H un doublet correspondant au substituant méthyle introduit sur le carbone α -ferrocénique.

Ces 2 doublets ont des déplacements chimiques différents : 1,35 ppm et 1,42 ppm.

La variation de déplacements chimiques est suffisamment importante pour différencier ces deux signaux dans le spectre du mélange des 2 diastéréoisomères.

groupements chimiques	5a	5b
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	d (3H) à 0.89 ppm d (3H) à 0.93 ppm	d (3H) à 0.92 ppm d (3H) à 0.96 ppm
Me_2CH	m (1H) à 1.78 ppm	m (1H) à 1.78 ppm
$\text{Me}_2\text{CH-CHN}$	m (1H) à 2.51 ppm	m (1H) à 2.51 ppm
$\text{FcCH}(\text{CH}_3)$	d (3H) à 1.35 ppm	d (3H) à 1.42 ppm
$\text{FcCH}(\text{CH}_3)$	q (1H) à 3.61 ppm	q (1H) à 3.61 ppm
Isopropyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$	dd (1H) à 3.25 ppm dd (1H) à 3.53 ppm	dd (1H) à 3.32 ppm dd (1H) à 3.50 ppm
<u>protons ferrocéniques</u>		
cycle substitué	m (4H) à 4.14 ppm	m (3H) à 4.12 ppm m (1H) à 4.19 ppm
cycle non substitué	s (5H) à 4.15 ppm	s (5H) à 4.13 ppm

tableau 2

L'intégration I de chaque doublet présent dans le spectre du mélange permet d'accéder aux proportions relatives des 2 diastéréoisomères, donc à l'excès diastéréoisomérique (tableau 3).

	5a	5b
FcCH(CH ₃)	d (3H) à 1.35 ppm Ia = 3.196	d à 1.42 ppm Ib = 0.354

tableau 3

Proportion de 5a : $Ia / (Ia + Ib) \times 100 = 90\%$

Proportion de 5b : $Ib / (Ia + Ib) \times 100 = 10\%$

e.d. = $90 - 10 = 80\%$

3 - EST-IL POSSIBLE D'OBTENIR LE DIASTEREOISOMERE (5b) DE MANIERE MAJORITAIRE ?

a) Nouvelle stratégie de synthèse :

La stratégie consistant à alkyler l'imine (S)-(1) par le méthyllithium donne le diastéréoisomère (5a) majoritaire.

Une méthode alternative permettant d'accéder à (5b) de manière majoritaire offre les atouts suivants :

- le contrôle de la configuration du carbone α -ferrocénique
- la confirmation de l'excès diastéréoisomérique au cas où les diastéréoisomères des futurs aminoalcools ne pourraient être séparés.

Elle représente donc un potentiel synthétique intéressant qui se concrétise par la procédure suivante :

la condensation du (S)-valinol sur l'acétylferrocène dans le benzène en milieu légèrement acide en présence de tamis moléculaire à une température de 48° C pendant 64 heures est effectuée ; une nouvelle imine ferrocénique prochirale, le (2S)-[(ferrocényl)-1'-éthylidèneamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol (6) est ainsi obtenue ; cette imine non isolable sur silice est alors réduite par le borohydrure de sodium dans l'éthanol absolu pour donner le [(ferrocényl)-1'-éthylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol (5) sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (5'a) et (5'b) (schéma 16).

Le rendement global obtenu est de 30%.

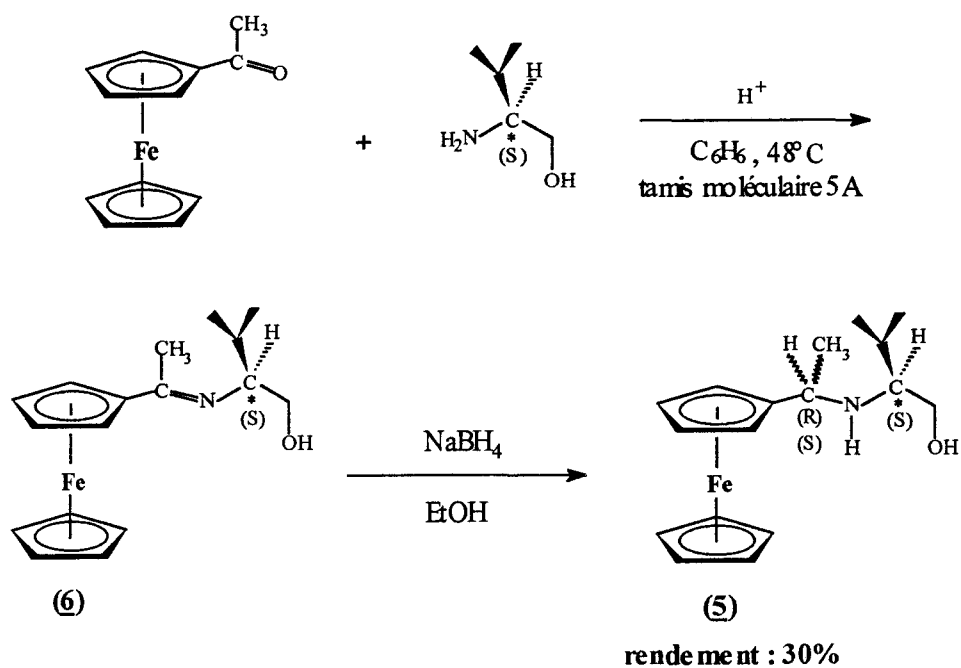


schéma 16

La séparation des diastéréoisomères sur colonne chromatographique de gel de silice par le mélange éluant utilisé pour la séparation de **(5a)** et **(5b)** a été réalisée (schéma 17).

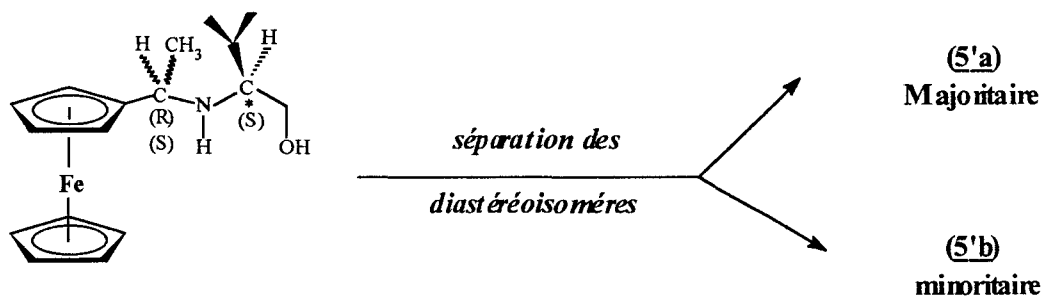
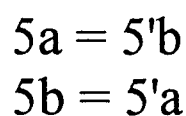


schéma 17

Cette stratégie permet la synthèse préférentielle de **(5'a)** qui, comme le confirme la comparaison des spectres de **(5a)** et **(5'b)** d'une part, et de **(5b)** et **(5'a)** d'autre part, n'est autre que **(5b)** (tableau 4).



groupements chimiques	5a	5b	5'a	5'b
$(\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH}$	d (3H) à 0.89 ppm d (3H) à 0.93 ppm	d (3H) à 0.92 ppm d (3H) à 0.96 ppm	d (3H) à 0.92 ppm d (3H) à 0.96 ppm	d (3H) à 0.89 ppm d (3H) à 0.93 ppm
$\text{Me}_2\underline{\text{C}}\text{H}$	m (1H) à 1.78 ppm	m (1H) à 1.78 ppm	m (1H) à 1.78 ppm	m (1H) à 1.78 ppm
$\text{Me}_2\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}\text{N}$	m (1H) à 2.51 ppm	m (1H) à 2.51 ppm	m (1H) à 2.51 ppm	m (1H) à 2.51 ppm
$\text{FcCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$	d (3H) à 1.35 ppm	d (3H) à 1.42 ppm	d (3H) à 1.42 ppm	d (3H) à 1.35 ppm
$\text{Fc}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)$	q (1H) à 3.61 ppm	q (1H) à 3.61 ppm	q (1H) à 3.61 ppm	q (1H) à 3.61 ppm
Isopropyl- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH})$	dd (1H) à 3.25 ppm dd (1H) à 3.53 ppm	dd (1H) à 3.32 ppm dd (1H) à 3.50 ppm	dd (1H) à 3.32 ppm dd (1H) à 3.50 ppm	dd (1H) à 3.25 ppm dd (1H) à 3.53 ppm
<u>protons ferrocéniques</u> cycle substitué	m (4H) à 4.14 ppm	m (3H) à 4.12 ppm m (1H) à 4.19 ppm	m (3H) à 4.12 ppm m (1H) à 4.19 ppm	m (4H) à 4.14 ppm
cycle non substitué	s (5H) à 4.15 ppm	s (5H) à 4.13 ppm	s (5H) à 4.13 ppm	s (5H) à 4.15 ppm

tableau 4

b) Etude de la sélectivité de réduction par RMN ^1H :

Dans le spectre du mélange de diastéréoisomères résultant de la réduction de la cétimine, les intégrations relatives de chaque signal RMN correspondant au groupe méthyle positionné sur le carbone α -ferrocénique donnent accès à l'excès diastéréoisomérique.

	5b	5a
FcCH(CH ₃)	d (3H) à 1.42 ppm Ib = 1.1475	d à 1.35 ppm Ia = 0.3206

tableau 5

Proportion de 5b : $Ia / (Ia + Ib) \times 100 = 78\%$

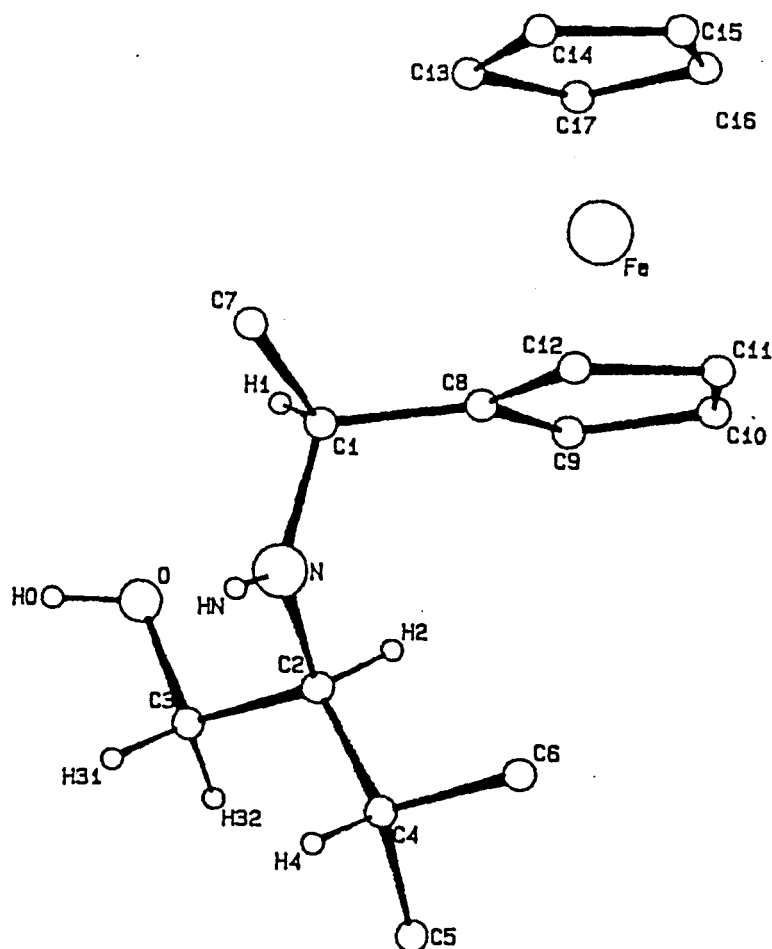
Proportion de 5a : $Ib / (Ia + Ib) \times 100 = 22\%$

E.d. = $78 - 22 = 56\%$

4 - DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DU NOUVEAU CENTRE CHIRAL CREE ; IDENTIFICATION DU DIASTEREOISOMERE MAJORITAIRE OBTENU SELON CHAQUE PROCEDURE :

La configuration absolue du nouveau centre chiral créé a été déterminée à l'aide d'une structure rayons X de l'aminoalcool ferrocénique (**5a**) (figure 2).

figure 2



La configuration absolue (S) du carbone asymétrique créé lors de l'addition du méthyllithium sur l'imine (S)-(1) est obtenue de manière préférentielle.

Le diastéréoisomère (5a) correspondant est donc l.

En conséquence, la réduction de (S)-(6) par NaBH₄ fournit majoritairement le diastéréoisomère u (5b).

Le schéma 18 illustre les deux voies parallèles d'obtention du [(ferrocényl)-1'-éthylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol (5).

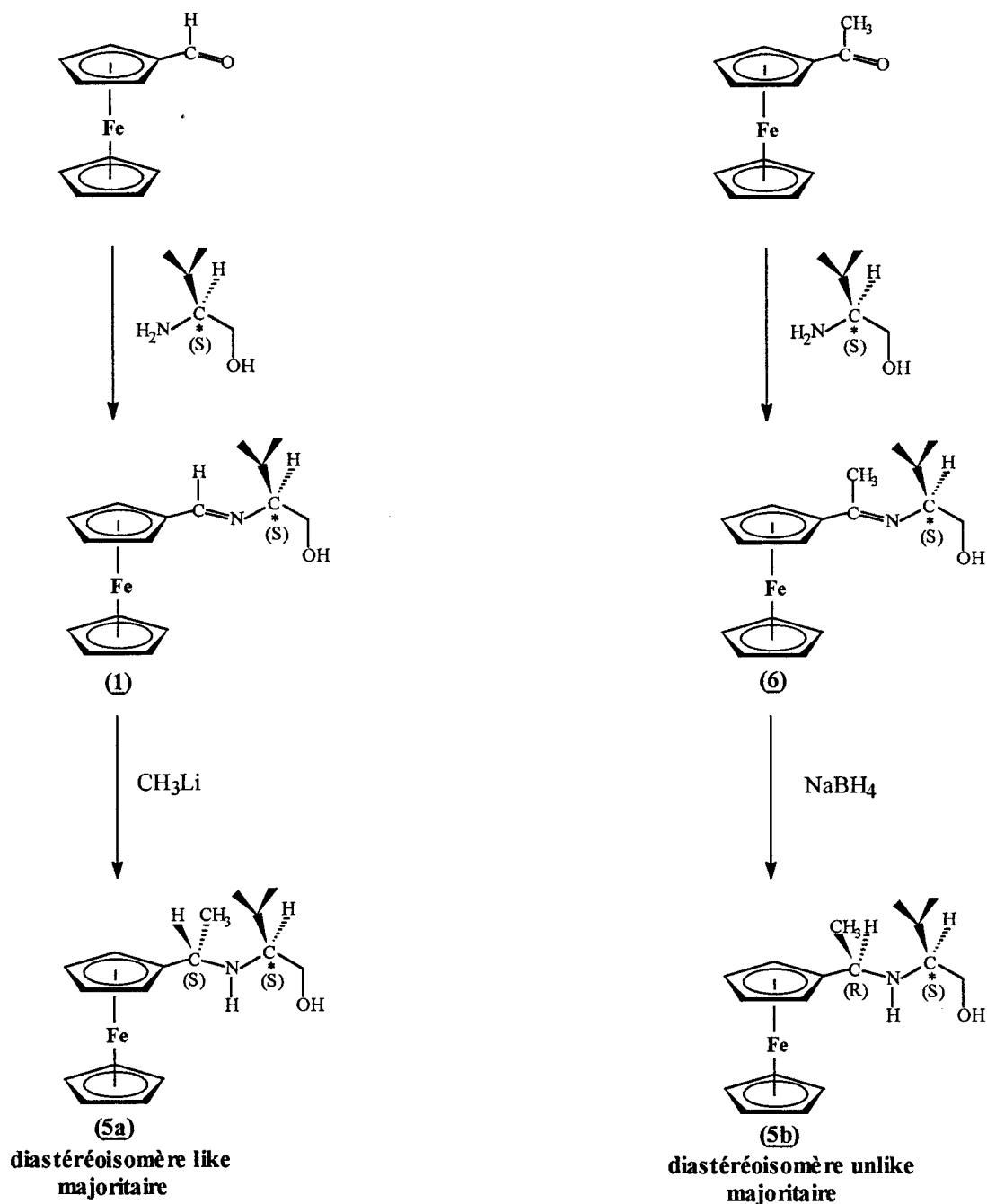


schéma 18

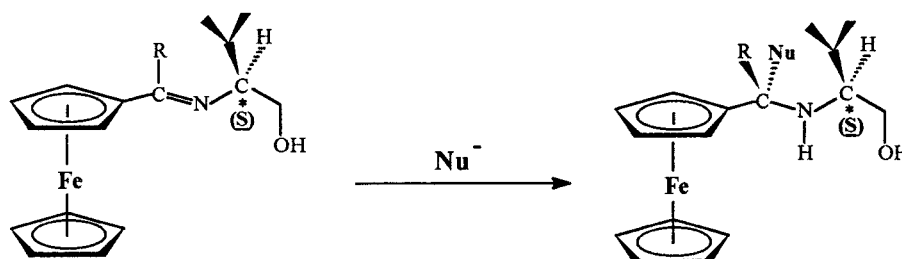
B - CONSEQUENCES DE CES RESULTATS ; GENERALISATION :

En résumé, deux voies de synthèse d'un même aminoalcool ferrocénique générant l'un ou l'autre diastéréoisomère de manière majoritaire ont été développées.

L'alkylation des aldimines ferrocéniques (S)-**(1)** et (R)-**(3)** par des organolithiens RLi génère le diastéréoisomère l d'un aminoalcool considéré de manière majoritaire.

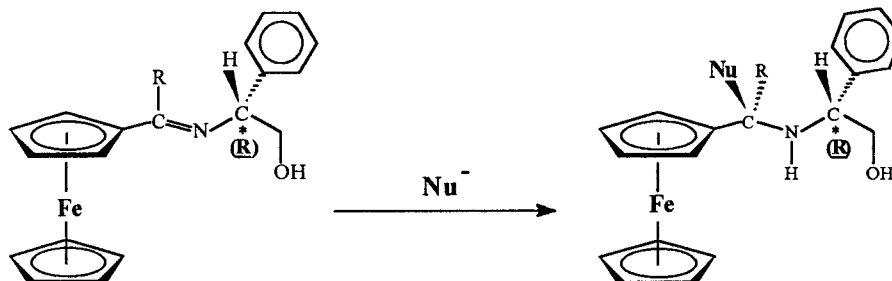
La réduction par NaBH₄ des cétones ferrocéniques issues des cétones Fc(R)C=O génère le diastéréoisomère u du même aminoalcool de manière majoritaire.

D'une manière générale, l'attaque des nucléophiles s'opère toujours du côté opposé au groupement isopropyle ou phényle de l'aminoolcool ferrocénique (schéma 19).



R = H ; Nu = alkyl : diastéréoisomère like (S,S) majoritaire

R = alkyl ; Nu = H : diastéréoisomère unlike (R,S) majoritaire



R = H ; Nu = alkyl : diastéréoisomère like (R,R) majoritaire

R = alkyl ; Nu = H : diastéréoisomère unlike (S,R) majoritaire

schéma 19

Ce résultat est en accord avec les travaux de Takahashi et collaborateurs [27] et ceux de A. Umani-Ronchi et collaborateurs [4] qui ont, respectivement étudié l'attaque d'organolithiens d'une part, d'organozinciques d'autre part, sur des iminoalcools analogues (schéma 20).

En outre, elle trouvera une justification supplémentaire au chapitre IV consacré à l'étude des facteurs contrôlant la stéréochimie d'attaques nucléophiles des iminoalcools ferrocéniques.

Le clivage des aminoalcools ferrocéniques en amines confirmera la configuration absolue du centre asymétrique créé par l'addition nucléophile.

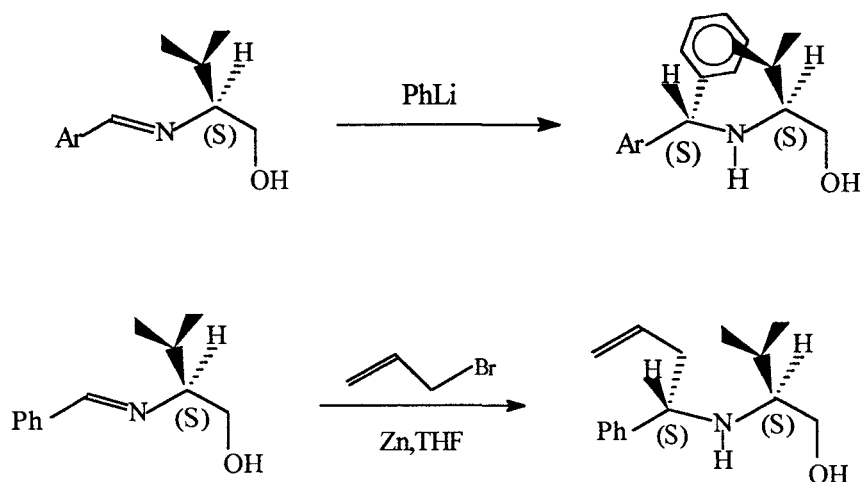


schéma 20

Le contrôle de la configuration du carbone asymétrique créé en fonction de la configuration de l'auxiliaire chiral ou de la stratégie de synthèse employée est possible.

De plus les excès diastéréoisomériques obtenus pourront être modulés en fonction de la nature du lithien utilisé.

Nous nous proposons donc d'employer des organolithiens suffisamment encombrants pour générer des excès diastéréoisomériques élevés, voire une diastéréosélectivité totale.

D'autre part, les 2 voies de synthèses explorées précédemment pourront également être exploitées afin de pouvoir justifier de la valeur de l'excès diastéréoisomérique obtenu dans les différentes réactions d'alkylation et de réduction par comparaison des spectres RMN ¹H de chaque diastéréoisomère (majoritaire ou unique) d'un même aminoalcool obtenu par chacune des voies.

C - AU DEPART DU (R)-PHENYLGLYCINOL :

1 - ADDITION DU METHYLLITHIUM SUR L'ALDIMINE (R)-(3) :

L'imine (R)-(3) non purifiée mise en présence de méthyllithium dans le THF anhydre à reflux donne le [(ferrocényl)-1'-éthylamino]-2-phényl-2-éthanol (7) sous forme de deux diastéréoisomères (7a) et (7b) (schéma 21).

Le rendement obtenu au départ de l'aldéhyde est de 28%.

(7a) est obtenu majoritairement.

Les deux diastéréoisomères n'ont pu être séparés sur colonne chromatographique de gel de silice.

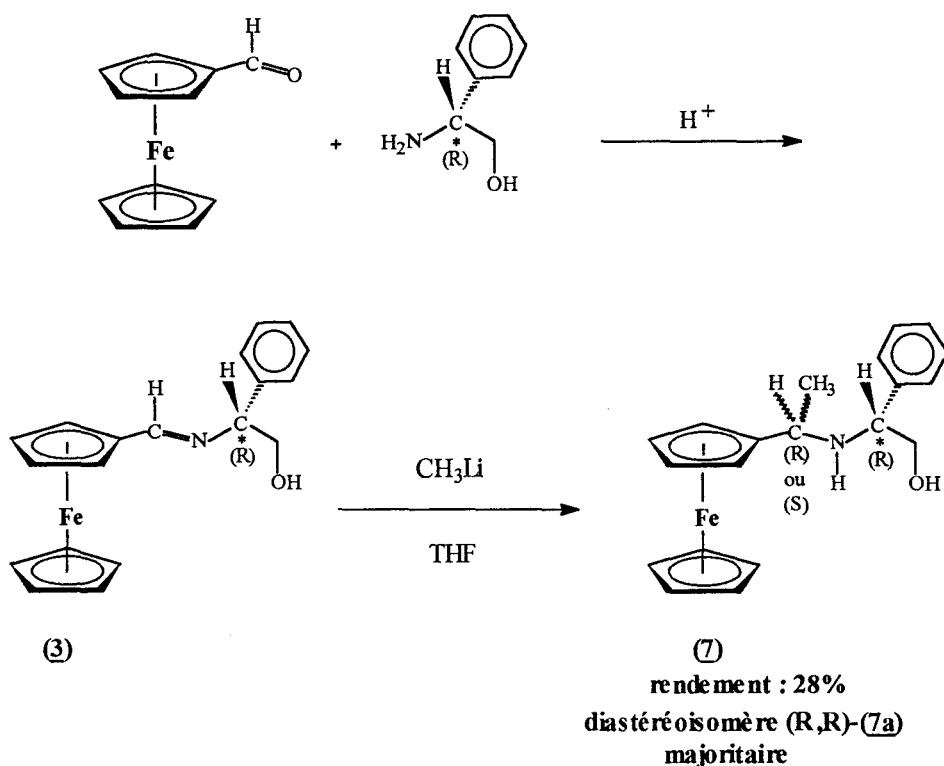


schéma 21

Le substituant méthyle porté par le carbone α -ferrocénique se présente dans le spectre RMN ¹H du mélange des diastéréoisomères (7a) et (7b) sous la forme de deux doublets respectifs à 1.32 et 1.27 ppm.

L'excès diastéréoisomérique déterminé à partir des intégrations respectives de chaque doublet est de 84% (tableau 6).

	7a	7b
FcCH(CH ₃)	d (3H) à 1.32 ppm Ia = 0.5736 proportion = 92%	d à 1.27 ppm Ib = 0.0529 proportion = 8%

tableau 6

2 - ADDITION DE NaBH₄ SUR LA CETIMINE DE L'ACÉTYLFERROCÈNE :

La réaction du (R)-phénylglycinol avec l'acétylferrocène dans le benzène en milieu légèrement acide en présence de tamis moléculaire à une température de 48° C pendant 71 heures conduit au (2R)-[(ferrocényl)-1'-éthylidèneamino]-2-phényl-2-éthanol (**8**).

L'imine (**8**) non isolable sur colonne chromatographique de gel de silice est soumise au borohydrure de sodium dans l'éthanol absolu à température ambiante et donne le mélange des diastéréoisomères (**7a**) et (**7b**), le diastéréoisomère (**7b**) étant majoritaire (schéma 22).

Le rendement au départ de l'acétylferrocène est de 41%.

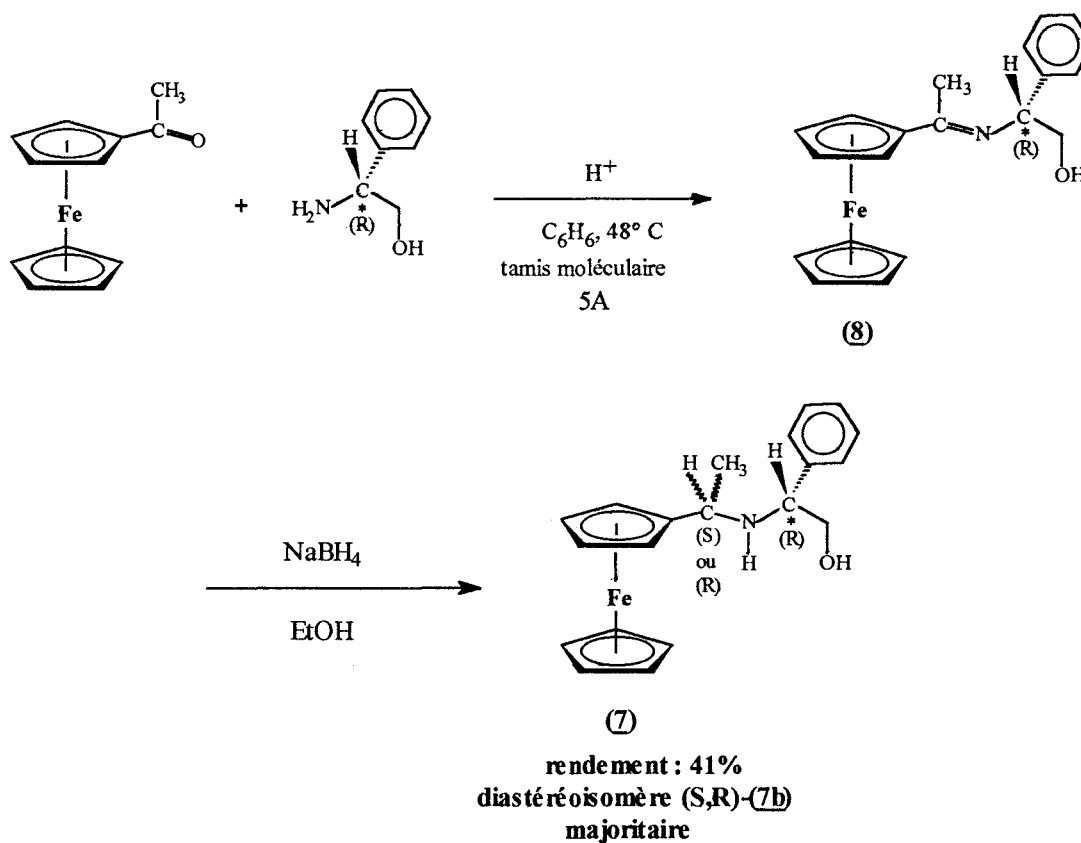


schéma 22

L'excès diastéréoisomérique déterminé par RMN ^1H à partir des intégrations de plusieurs signaux des 2 diastéréoisomères apparaissant dans le spectre du mélange est de 72-74% (tableau 7).

groupements chimiques	7b	7a	7b/7a (ed)
FcCH(<u>CH</u> ₃)	d(3H) à 1.27 ppm	d à 1.32 ppm	86/14 (72%)
<u>CH</u> ₂ OH	dd (1H) à 3.58 ppm	dd à 3.69 ppm	86/14 (72%)
(C ₆ H ₅) <u>CH</u>	dd (1H) à 3.82 ppm	dd à 3.89 ppm	87/13 (74%)
C ₅ H ₅	s (5H) à 4.09 ppm	s à 4.04 ppm	87/13 (74%)

tableau 7

II - INTRODUCTION DU GROUPE PHENYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE :

A - AU DEPART DU (S)-VALINOL :

L'aldimine (S)-(**1**) non purifiée réagit avec le phényllithium à reflux du THF anhydre sous atmosphère inerte et donne le [(ferrocényl)benzylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol (**9a**) de manière majoritaire (schéma 23).

Le rendement global au départ de l'aldéhyde est de 72%.

Le spectre correspondant ne révèle aucune présence du diastéréoisomère u (**9b**) ; la réaction a donc eu lieu avec une diastéréosélectivité totale.

Aucun aminoalcool issu de la réduction d'un produit de condensation du benzoylferrocène et du (S)-valinol n'ayant pu être isolé, la confirmation de la diastéréosélectivité de cette réaction par cette méthode est malheureusement impossible.

La confirmation de la sélectivité de cette réaction sera apportée au chapitre V.

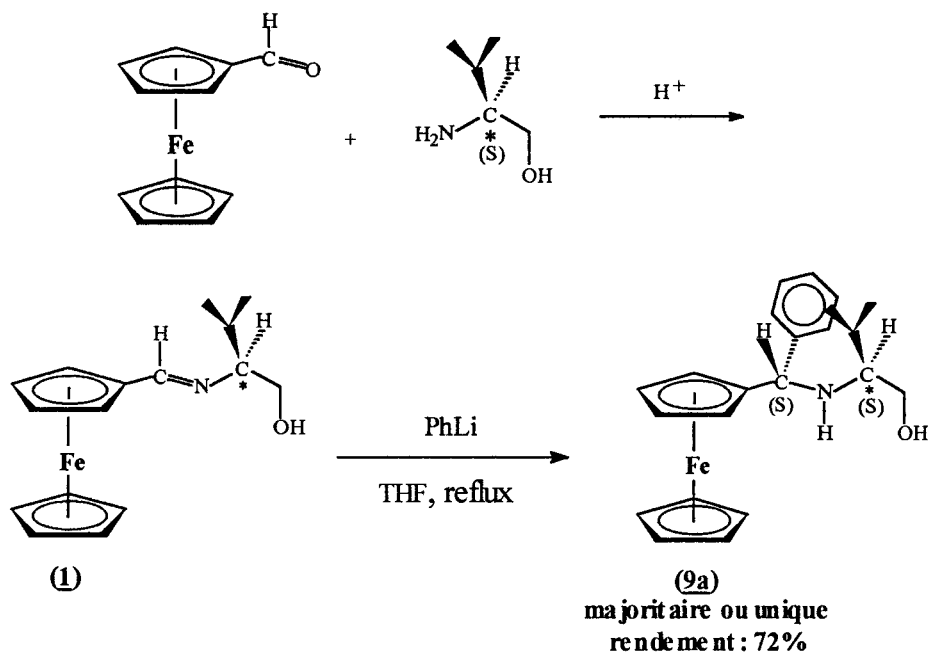


schéma 23

B - AU DEPART DU (R)-PHENYLGLYCINOL :

1 - ADDITION DU PHENYLITHIUM SUR L'ALDIMINE (R)-3 :

L'imine (R)-**(3)** non isolée mise en présence du phényllithium à reflux du THF anhydre sous atmosphère inerte donne le [(ferrocényl)benzylamino]-2-phényl-2-éthanol **(10)** (schéma 24).

Le rendement obtenu à partir du ferrocénecarboxaldéhyde lors de cette réaction est de 66%.

Le spectre RMN ^1H de **(10)**, présente à 4.52 ppm, un très faible singulet attribuable au proton porté par le carbone α -ferrocénique du diastéréoisomère **u (10b)** (figure 3).

Le singulet présent à 4.32 ppm correspond au proton équivalent de l'aminoalcool **l** majoritaire **(10a)**.

Le doute sur l'origine du signal à 4.52 ppm ne permet pas de déterminer la diastéréosélectivité avec certitude.

La synthèse de **(10b)** par une autre voie a donc été entreprise.

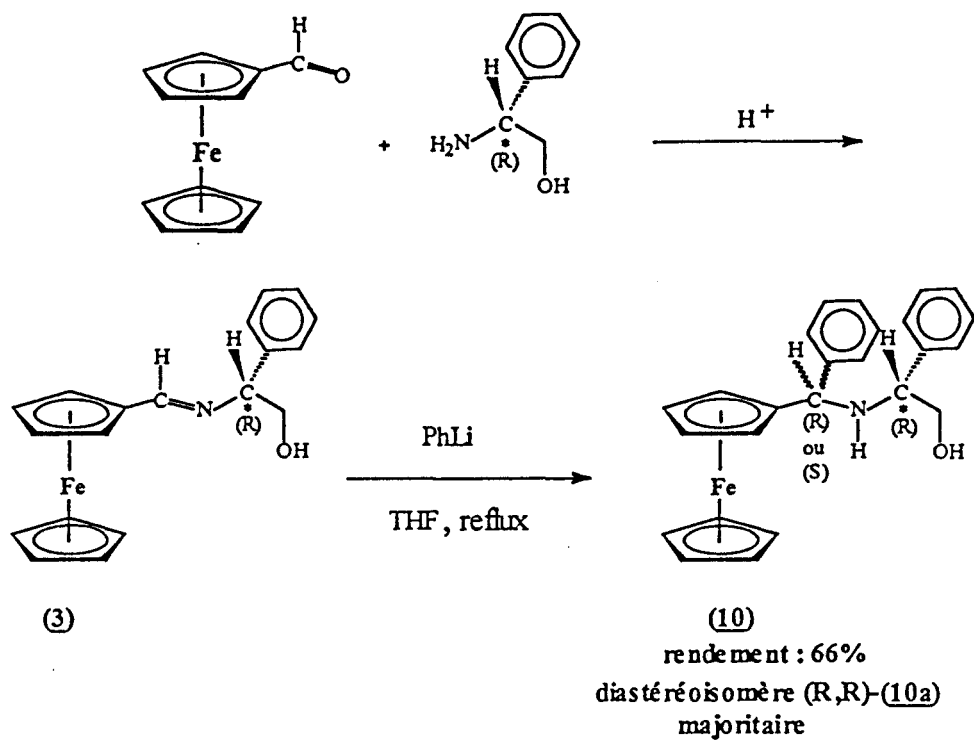
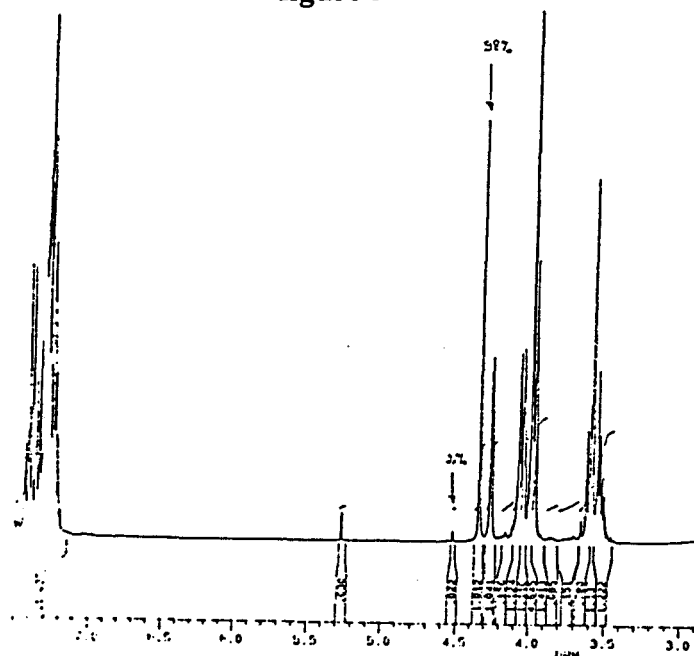


schéma 24

figure 3



La méthode alternative de réduction des cétones par $NaBH_4$ est toute indiquée pour obtenir un échantillon du mélange (10a), (10b).

2 - DETERMINATION DE L'EXCES DIASTÉROISOMÉRIQUE :

a) Synthèse diastéréosélective de l'isomère u :

La condensation du (R)-phénylglycinol sur le benzoylferrocène dans le toluène à reflux pendant 20 heures en milieu légèrement acide en présence de tamis moléculaire conduit à l'imine ferrocénique (R)-(11) ou (2R)-[[ferrocényl]benzylidèneamino]-2-phényl-2-éthanol.

Cette imine brute est réduite, après évaporation du solvant, par le borohydure de sodium dans l'éthanol absolu pour donner le [(ferrocényl)benzylamino]-2-phényl-2-éthanol (10) sous forme de deux diastéréoisomères (10a) et (10b), (10b) étant le diastéréoisomère majoritaire (schéma 25).

Le rendement obtenu au départ de la cétone est de 12%.

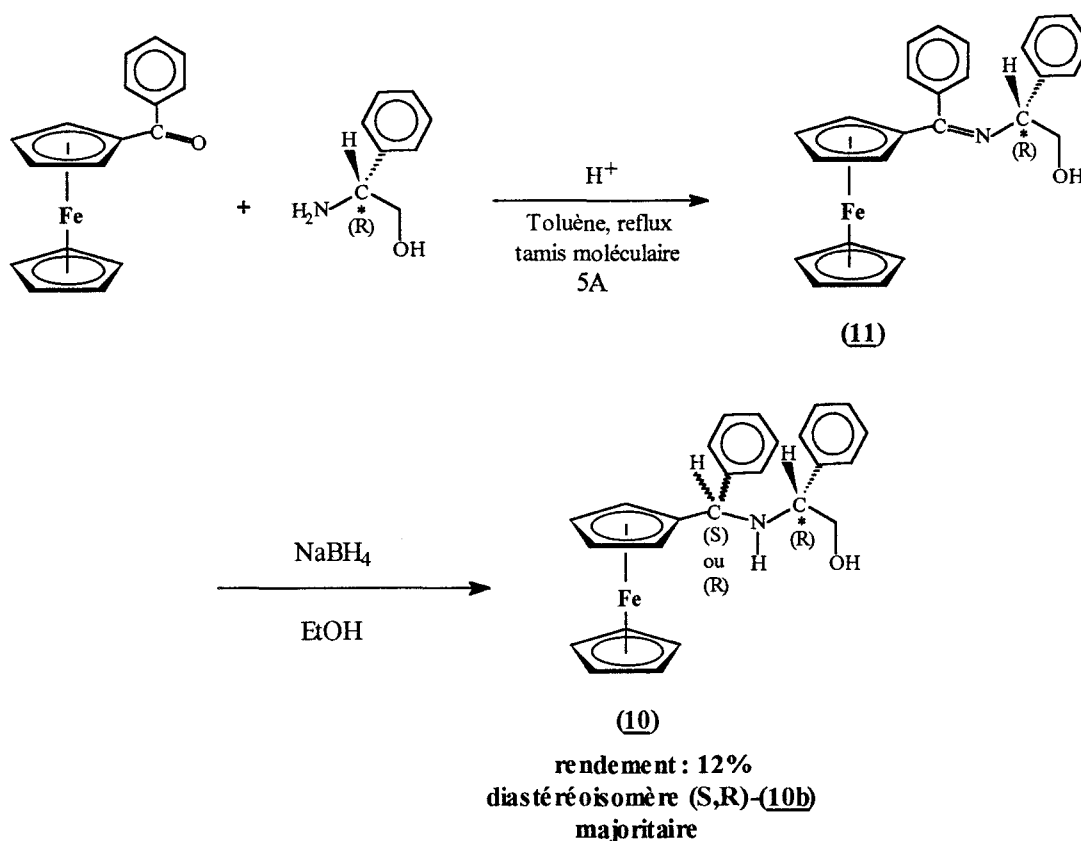


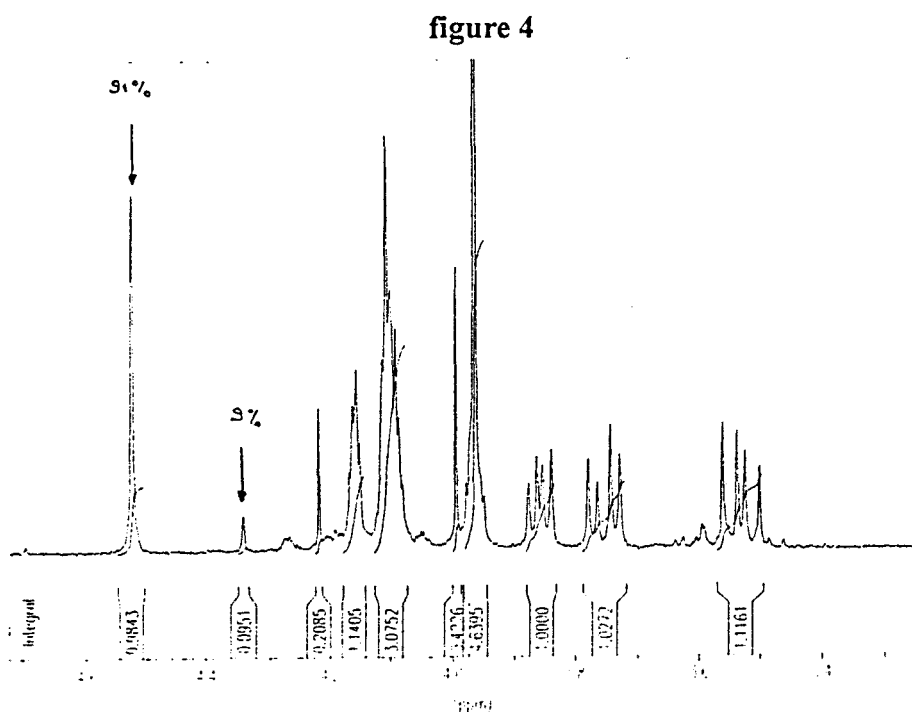
schéma 25

b) Comparaison des spectres :

Le spectre du mélange obtenu par cette deuxième méthode présente deux singulets bien distincts (figure 4) :

- un singulet à 4.52 ppm correspondant au diastéréoisomère majoritaire
- un singulet à 4.32 ppm correspondant au diastéréoisomère minoritaire

La réaction d'addition du phényllithium sur l'aldimine (R)-3 ne s'effectue donc pas avec une totale diastéréosélectivité.



c) Excès diastéréoisomériques :

Les intégrations relatives des 2 singulets, correspondant au proton porté par le carbone α -ferrocénique, présents dans le spectre de chaque mélange issu de chaque réaction d'addition nucléophile, révèlent les excès diastéréoisomériques obtenus.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux 8 et 9.

Diastéréosélectivité d'alkylation de l'imine (3) par le phényllithium (tableau 8) :

	9a	9b	9a/9b (ed)
FcCH(C ₆ H ₅)	s (1H) à 4.32 ppm	s à 4.52 ppm	98/2 (96%)

tableau 8

Excès diastéréoisomérique obtenu lors de la réduction de l'imine (10) par NaBH₄ (tableau 9) :

	9b	9a	9b/9a (ed)
FcCH(C ₆ H ₅)	s (1H) à 4.52 ppm	s à 4.32 ppm	91/9 (82%)

tableau 9

III - INTRODUCTION DU GROUPE n-BUTYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE :

A - AU DEPART DU (S)-VALINOL :

1 - ADDITION DU n-BUTYLLITHIUM SUR L'ALDIMINE (S)-(1) :

L'iminoalcool (S)-(1) non isolé mis en présence de n-butyllithium dans le THF anhydre à température ambiante pendant 4 heures sous atmosphère inerte, donne après hydrolyse et purification sur colonne chromatographique de gel de silice le [(ferrocényl)-1'-pentylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol (12) avec un rendement de 45% (schéma 26).

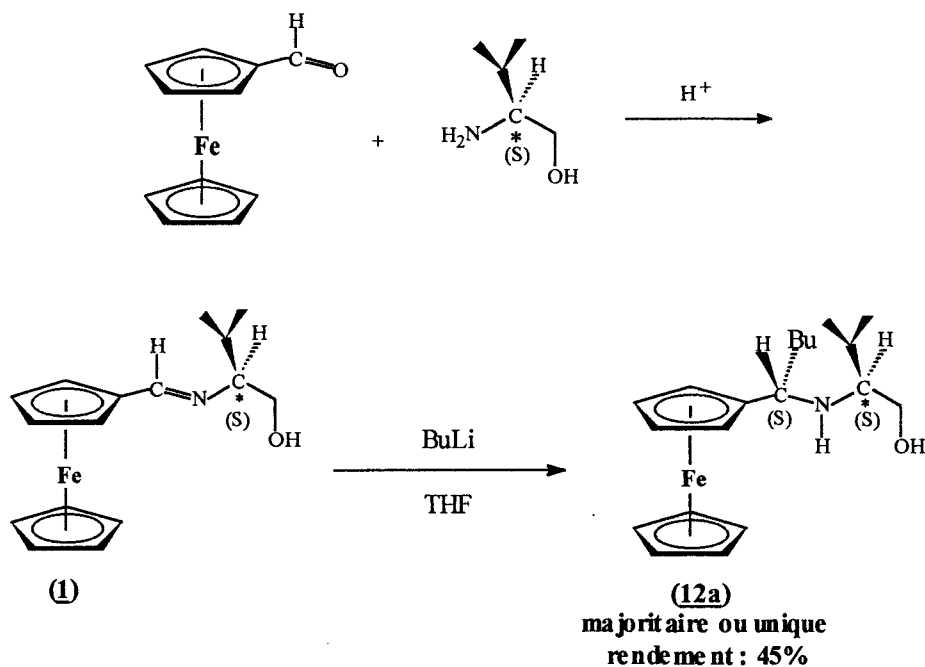


schéma 26

Le spectre de **(12)** comporte uniquement les signaux du diastéréoisomère **l**.

Cependant, pour confirmer l'absence de l'isomère **u**, il est nécessaire de le synthétiser par une autre voie et de déterminer ses caractéristiques spectroscopiques.

La réduction de la cétimine comportant le substituant *n*-butyle sur le carbone α -ferrocénique conduisant à un mélange riche en **u** a donc été entreprise.

La comparaison des spectres obtenus par chaque voie permet de conclure sans ambiguïté.

2 - DETERMINATION DE L'EXCES DIASTEREOISOMERIQUE :

a) Synthèse de la ferrocényl-butyl-cétone :

La stratégie classique de synthèse d'une cétone ferrocénique est la réaction de Friedel et Crafts appliquée au ferrocène [30].

Ce dernier en présence de chlorure de butyryle et d' AlCl_3 dans le dichlorométhane fournit la ferrocényl-butyl-cétone **(13)** avec un rendement de 87% (schéma 27).

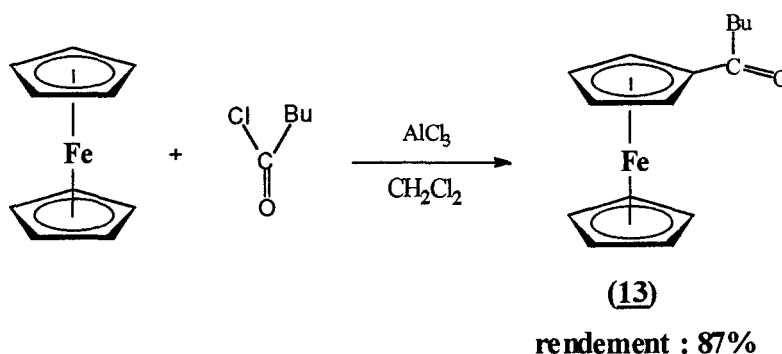


schéma 27

b) Synthèse et réduction de la cétimine de la ferrocényl-butyl-cétone :

La ferrocényl-butyl-cétone en présence de (*S*)-valinol, d'une quantité catalytique d'acide camphorsulfonique et de tamis moléculaire 5 angströms dans le toluène à reflux pendant 20 heures conduit au (*2S*)-[(ferrocényl)-1'-pentylidèneamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol **(14)** (non isolable sur silice).

Le produit brut est réduit par NaBH_4 dans l'éthanol pour conduire au (*1'R,2S*)-[(ferrocényl)-1'-pentylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol **(12b)** de manière majoritaire mais avec un rendement très faible (7%) (schéma 28).

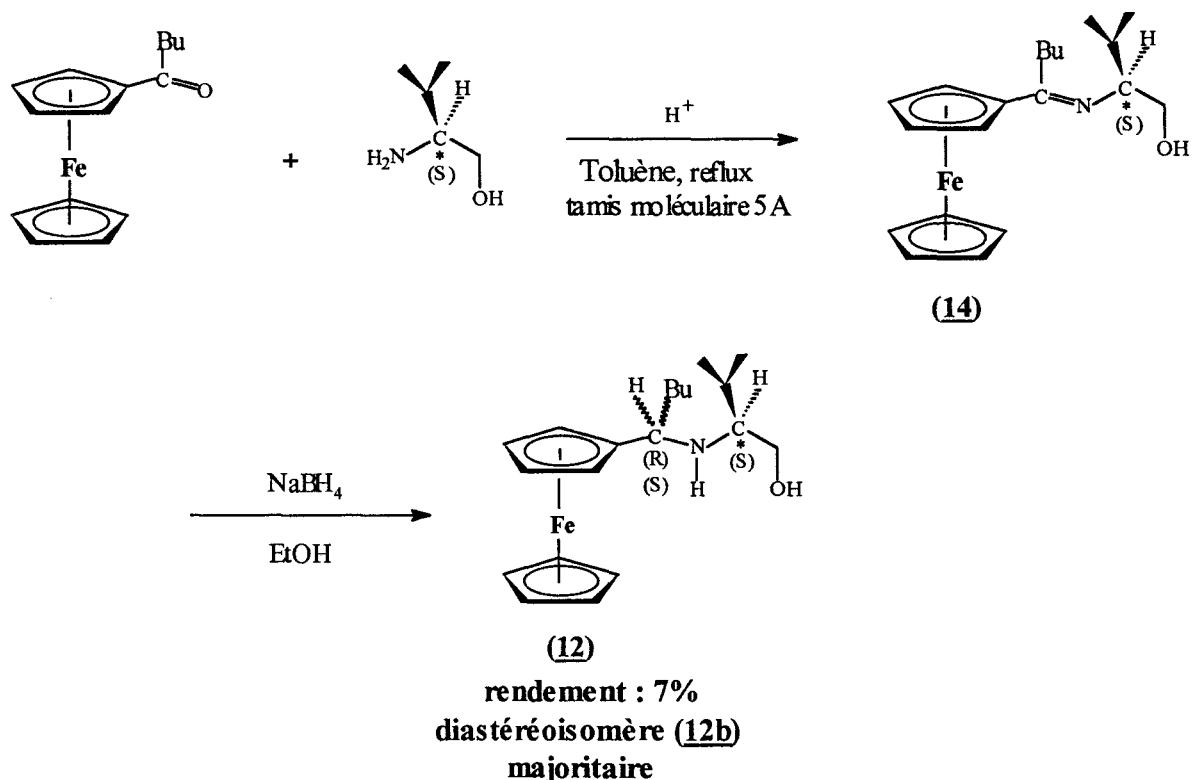


schéma 28

c - Comparaison des spectres de (12a) et (12b) et détermination de l'excès diastéréoisomérique obtenu pour chaque voie de synthèse :

Le spectre obtenu par la voie d'addition du n-butyllithium sur l'imine ferrocénique (S)-(1) ne présente aucun signal du diastéréoisomère u **(12b)**.

La réaction s'effectue donc avec une diastéréosélectivité totale.

Le spectre, où le diastéréoisomère **(12b)** est majoritaire, présente de manière distincte l'un des doublets dédoublés dues à la diastérotomie des 2 protons du groupement méthylène de CH₂OH du diastéréoisomère l **(12a)** (tableau 10).

La diastéréosélectivité de la réduction du [(ferrocényl)-1'-pentylidèneamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol **(14)** par NaBH₄ a été déterminée à partir des intégrations de ces signaux.

	spectre du diastéréoisomère like (12a)	spectre du diastéréoisomère unlike (12b) majoritaire
isopropyl-(CH)CH ₂ OH	dd ₁ à 3.33 ppm dd ₂ à 3.59 ppm	dd ₁ difficilement distinguable dd ₂ (I ₂) à 3.59 ppm dd' ₁ (I' ₁) à 3.31 ppm dd' ₂ (I' ₂) à 3.51 ppm

tableau 10

Proportion du diastéréoisomère like : $I_2/(I_2 + I'_2) = 0.0497/(0.0497+0.1409) = 26\%$

Proportion du diastéréoisomère unlike : $I'_2/(I_2 + I'_2) = 74\%$

Excès diastéréoisomérique : 48%

B - AU DEPART DU (R)-PHENYLGLYCINOL :

1 - ADDITION DU n-BUTYLLITHIUM SUR L'ALDIMINE (R)-(3) :

L'imine (3) non isolée mise en présence d'un excès de n-butyllithium dans le THF à température ambiante sous atmosphère inerte donne après 5 heures de réaction, le [(ferrocényl)-1'-pentylamino]-2-phényl-2-éthanol (15) avec un rendement de 46% (schéma 29).

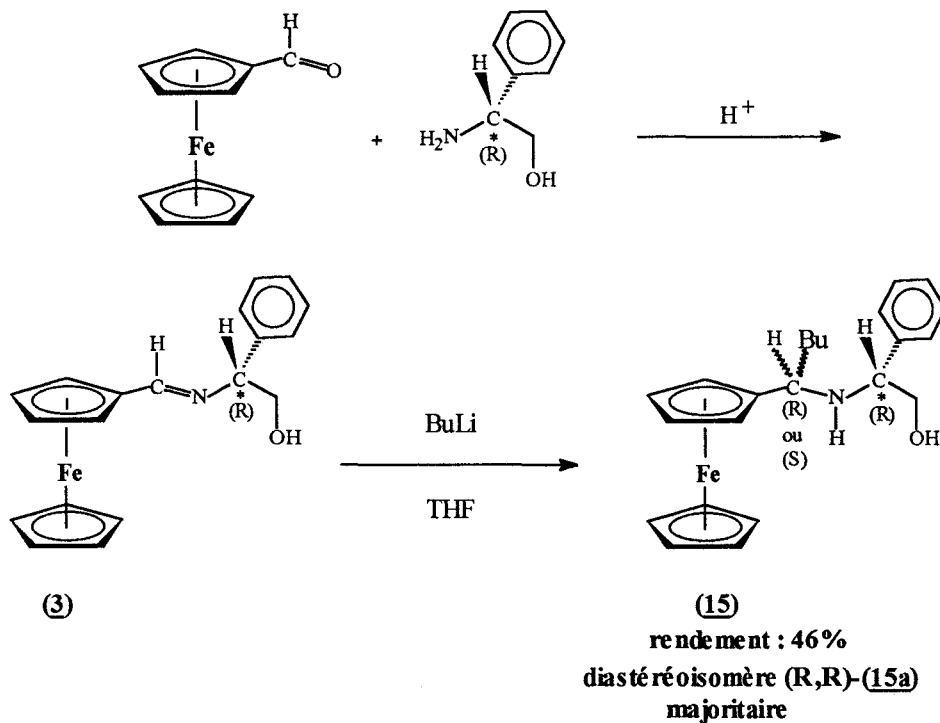


schéma 29

Le spectre du produit obtenu après purification sur colonne chromatographique de gel de silice indique la présence du seul diastéréoisomère I (**15a**).

2 - CONFIRMATION DE L'EXCES DIASTÉREOMÉRIQUE :

a) synthèse et réduction de la cétimine :

La ferrocényl-butyl-cétone (**13**), le (R)-phénylglycinol et une quantité catalytique d'acide camphorsulfonique sont portés à reflux du toluène pendant 20 heures en présence de tamis moléculaire 5 angströms.

L'imine ferrocénique obtenue ou (2R)-[(ferrocényl)-1'-pentylidèneamino]-2-phényl-2-éthanol (**16**), est ensuite réduite sans purification préalable par NaBH₄.

On obtient ainsi 26% d'aminoalcool ferrocénique (**15**) (schéma 30).

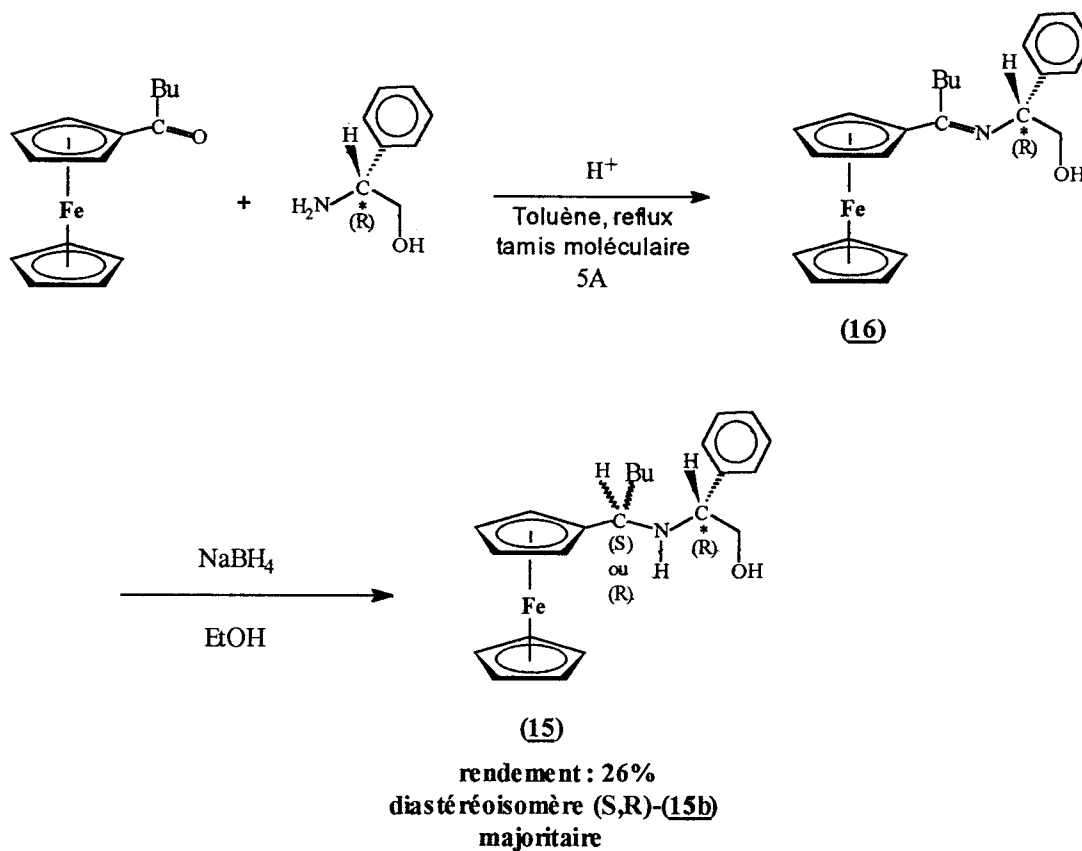


schéma 30

b) Comparaison des spectres ; excès diastéréoisomériques :

L'analyse des spectres des aminoalcools générés par chaque voie de synthèse révèle une différence de déplacements chimiques de certains signaux (tableau 11).

groupements chimiques	15a (like)	15b (unlike)
propyl- <u>CH</u> ₂	m (2H) à 1.60 ppm	2 m (1H) diastérotopiques m (1H) à 1.60 ppm m (1H) à 1.90 ppm
Fc <u>CH</u> Bu	dd (1H) à 3.32 ppm	dd (1H) à 3.17 ppm
<u>CH</u> ₂ OH	dd (1H) à 3.65 ppm dd (1H) à 3.75ppm	dd (1H) à 3.45 ppm dd (1H) à 3.60 ppm

tableau 11

Le spectre du diastéréoisomère majoritaire **u** résultant de l'addition du borohydrure de sodium sur la cétimine de la ferrocényl-butyl-cétone et du (R)-phénylglycinol ne présente aucun des signaux du diastéréoisomère **l**.

De plus, par comparaison des spectres, nous pouvons confirmer que le diastéréoisomère **l** n'est aucunement contaminé par le diastéréoisomère **u**.

Ainsi, dans les deux cas, la diastéréosélectivité due à l'attaque nucléophile préférentielle sur une face de l'imine est totale (ed > 98%).

CONCLUSION :

Deux stratégies de synthèses diastéréosélectives complémentaires permettant l'accès préférentiel à l'un ou l'autre diastéréoisomère d'un même aminoalcool ferrocénique doté de deux centres de chiralité, ont été mises en oeuvre.

La première stratégie consiste en l'addition d'organolithiens RLi sur les aldimines prochirales comportant un centre chiral inducteur (celui du (S)-valinol ou du (R)-phénylglycinol). On génère de manière majoritaire le diastéréoisomère I.

L'encombrement croissant de l'organolithien augmente la sélectivité de l'attaque nucléophile jusqu'à la rendre totale (schéma 31, tableau 12).

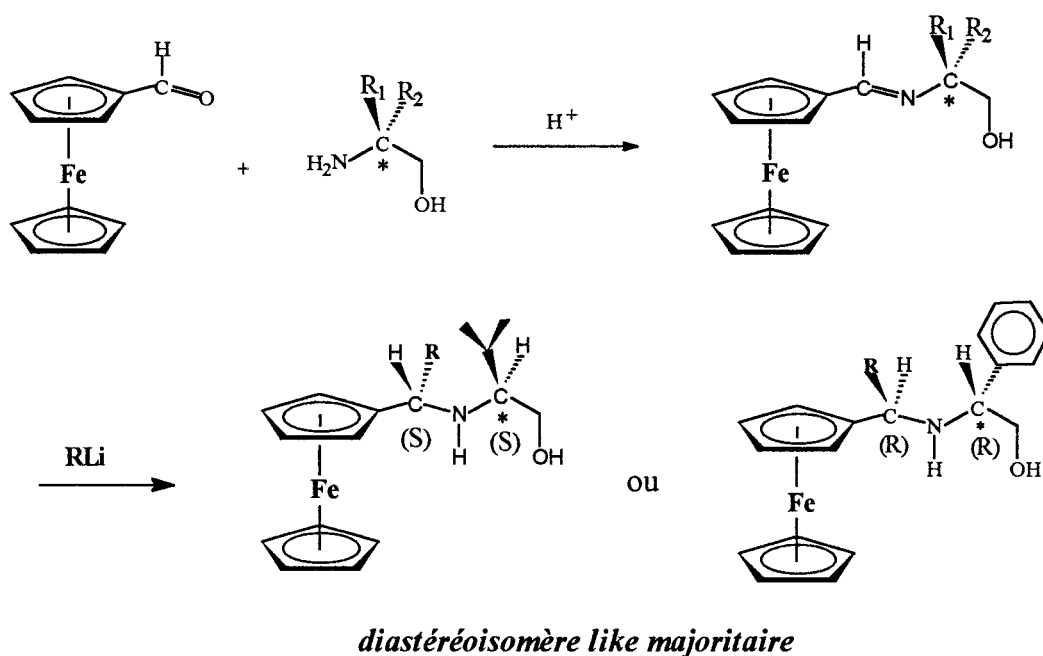


schéma 31

R_1, R_2	R	rendements (au départ de l'aldéhyde)	ed (%)
iPr, H	CH ₃	50%	80
	Ph	72%	> 98
	n-Bu	45%	> 98
H, Ph	CH ₃	28%	84
	Ph	66%	96
	n-Bu	46%	> 98

tableau 12

La seconde stratégie a consisté à condenser les ferrocénylalkylcétones sur les mêmes aminoalcools commerciaux, le groupement alkyle de la cétone correspondant à la partie organique des lithiens utilisés (schéma 32, tableau 13).

Les cétimines ainsi élaborées ont été réduites par le borohydrure de sodium

On obtient le diastéréoisomère *u* majoritairement ou unique.

L'encombrement croissant du substituant alkyle de la cétone ferrocénique engendre une diminution des rendements liée à la difficulté croissante de condensation de la cétone sur l' aminoalcool (des conditions de températures élevées (toluène à reflux) ont été nécessaires à la synthèse des imines portant les groupes *n*-butyle et phényle sur le carbone α -ferrocénique).

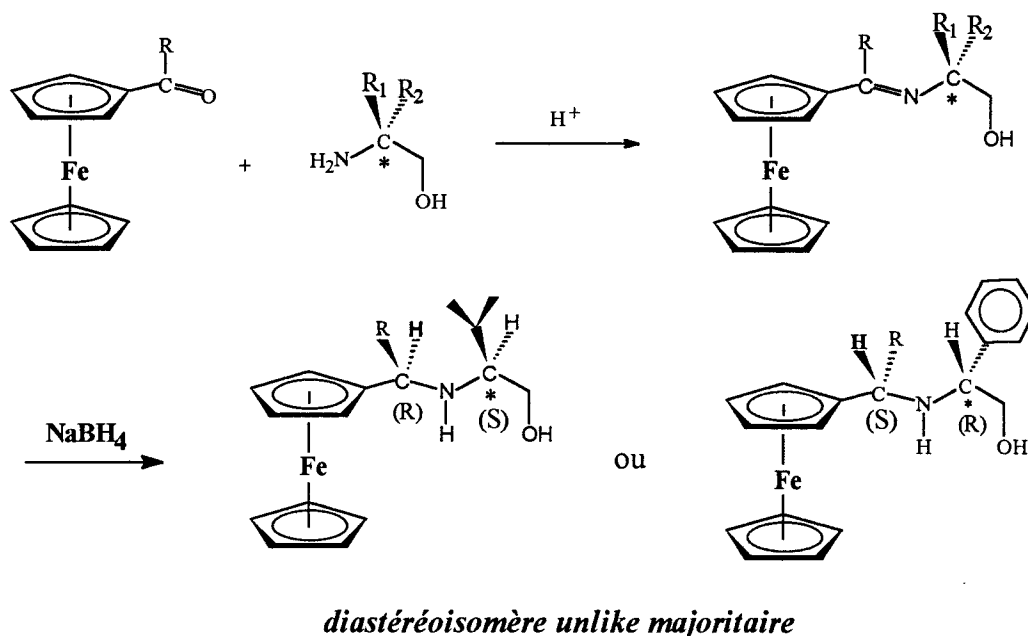


schéma 32

R_1, R_2	R	rendements (au départ de la cétone)	ed (%)
iPr, H	CH ₃	30%	56
	n-Bu	7%	48
	Ph	/	/
H, Ph	CH ₃	41%	74
	n-Bu	26%	> 98
	Ph	12%	82

tableau 13

CHAPITRE IV
ETUDE DES FACTEURS CONTRÔLANT
LA STEREOCHIMIE DE L'ATTAQUE
NUCLEOPHILE SUR LES
IMINOALCOOLS FERROCENIQUES

INTRODUCTION :

La stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire obtenu est le résultat d'une orientation particulière de l'attaque nucléophile sur l'iminoalcool ferrocénique dictée par la nature des groupements portés par le centre chiral inducteur.

Ce chapitre est consacré à l'étude des différents facteurs stéréochimiques intervenant lors de ces additions nucléophiles.

I - ISOMERIE GEOMETRIQUE DES IMINES :

Les imines présentent une isomérisation géométrique Z-E ou syn-anti.

Les proportions isomériques de l'imine résultant de la condensation du ferrocène-carboxaldéhyde sur le (S)-valinol sera donc notre premier centre d'intérêt.

La gêne stérique provoquée par le ferrocène face à celle de l'hydrogène porté par le carbone prochiral permet d'émettre l'hypothèse de la formation majoritaire de l'isomère anti.

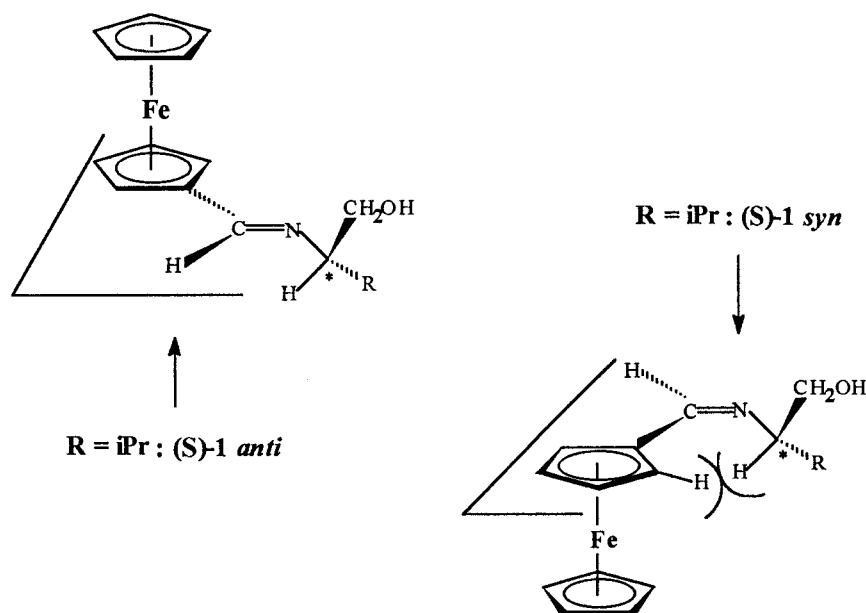


schéma 33

La détermination des proportions relatives de chaque isomère des N-alkylimines est possible par RMN ^1H à partir des déplacements chimiques des groupements portés par l'azote, la barrière d'interconversion de ces dernières étant suffisamment importante ($> 80 \text{ KJ/mol}$) et la vitesse d'inversion assez lente, pour que l'on puisse observer les deux isomères géométriques en RMN à température ambiante quand ils sont en équilibre [31][32].

Les proportions isomériques des aldimines de structure $\text{ArCH}=\text{N-R}$ déterminées selon cette technique d'analyse révèlent une existence prédominante de ces composés sous la forme anti (> 80%) [32b] (schéma 34, tableau 14).

Plus particulièrement, quand $\text{Ar} = \text{Ph}$ et $\text{R} = \text{Me}$, l'aldimine existe complètement (> 99%) sous la configuration E.

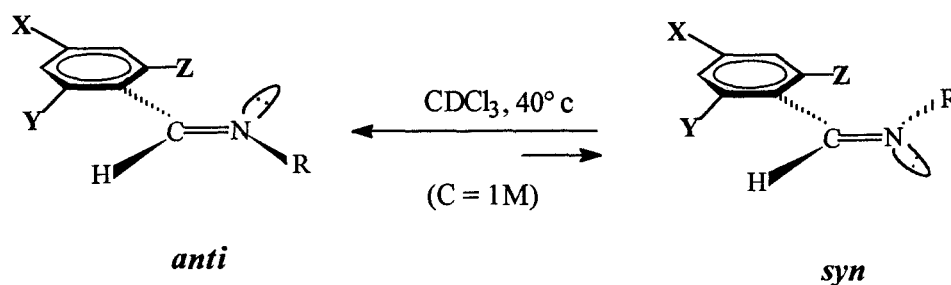


schéma 34

X	Y	Z	R	$\delta_{\text{R}} (\text{anti})$	$\delta_{\text{R}} (\text{syn})$	% anti
H	H	H	Me	3.44		>99
Me	H	H	Me	3.46		>99
H	Me	H	Me	3.51	3.04	94
H	Me	Me	Me	3.50	3.03	92

tableau 14

La synthèse de l'imine issue de l'acétophénone et de la phényl-(1R)-éthylamine effectuée par Hogeveen et collaborateurs, en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluène-sulfonique, à l'aide d'un dispositif de Dean-Stark, à reflux pendant 18 heures [33], conduit à l'isomère anti majoritaire à 76%.

L'imine ferrocénique analogue, élaborée par Pyne et collaborateurs dans l'éther à température ambiante en présence de tamis moléculaire à partir de l'acétylferrocène et de la même amine, se présente essentiellement sous la forme d'un seul isomère géométrique (> 95%).

L'accroissement de la différence d'encombrement entre les deux substituants du groupe imino, phényle et méthyle d'une part, ferrocényle et méthyle d'autre part, sous des conditions de réaction plus douces, provoque l'augmentation de la proportion d'isomère anti (schéma 35).

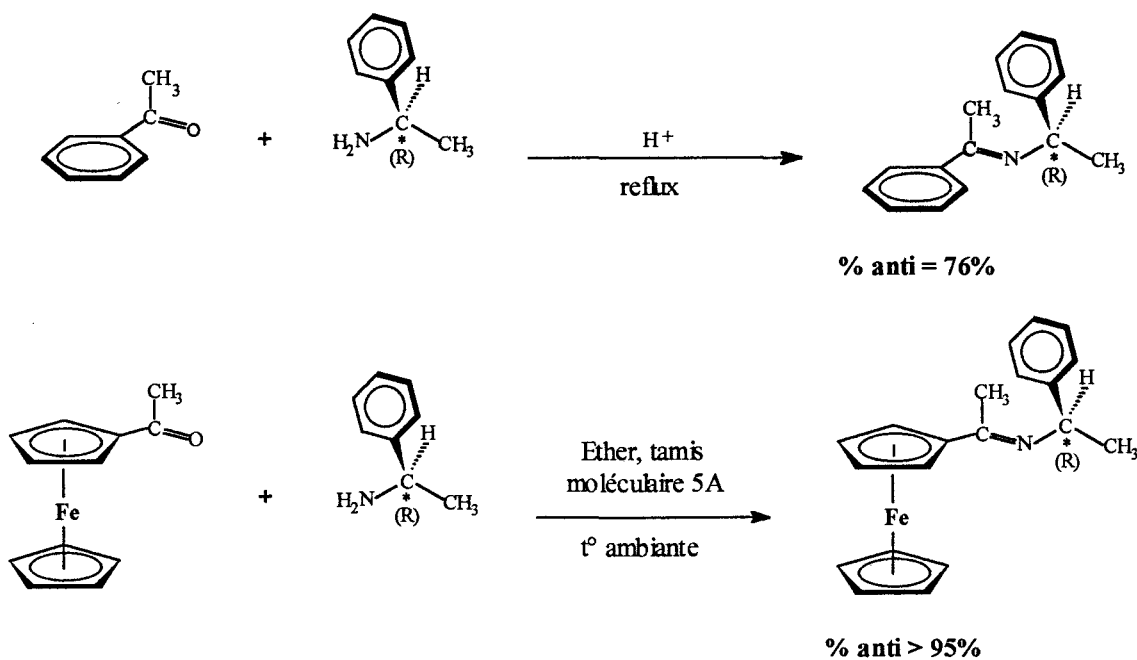


schéma 35

La condensation d'aldéhydes aromatiques sur le (S)-valinol réalisée en 1982 et 1983 par Takahashi et collaborateurs (benzène à reflux, 5 heures, élimination de l'eau par Dean-Stark) conduit aux aldimines sous la forme du seul isomère géométrique anti (schéma 36) [34].

La réaction analogue effectuée dans des conditions plus douces (benzène à 50°C, 4 heures) au départ du ferrocène-carboxaldéhyde devrait aboutir à (S)-**(1)** sous sa seule forme anti.

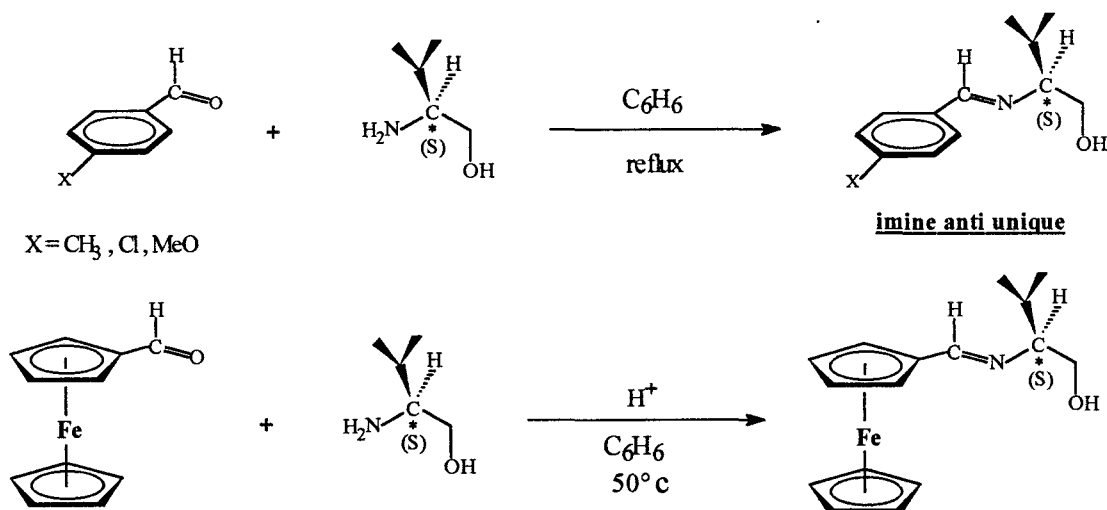


schéma 36

Cependant, l'imine ainsi obtenue n'est pas purifiable, et son spectre RMN ^1H difficilement interprétable, ne permet pas de connaître la proportion de l'isomère géométrique anti.

En résumé, l'importance de l'encombrement stérique du ferrocène et les résultats scientifiques publiés, sont des arguments incontestables qui permettent de conclure à la synthèse de l'imine (S)-(1) sous sa forme majoritaire anti.

L'existence unique très probable de cet isomère reste à prouver.

II - ETUDE CONFORMATIONNELLE DES IMINOALCOOLS FERROCENIQUES CHIRAUX : NOTION DE CONTRAINTE 1,3 ALLYLIQUE :

La libre rotation autour de la liaison entre l'azote et le carbone asymétrique portant les substituants H, CH_2OH , et R (R = isopropyle ou phényle), donne différentes conformations des imines (1) et (3) (schéma 37).

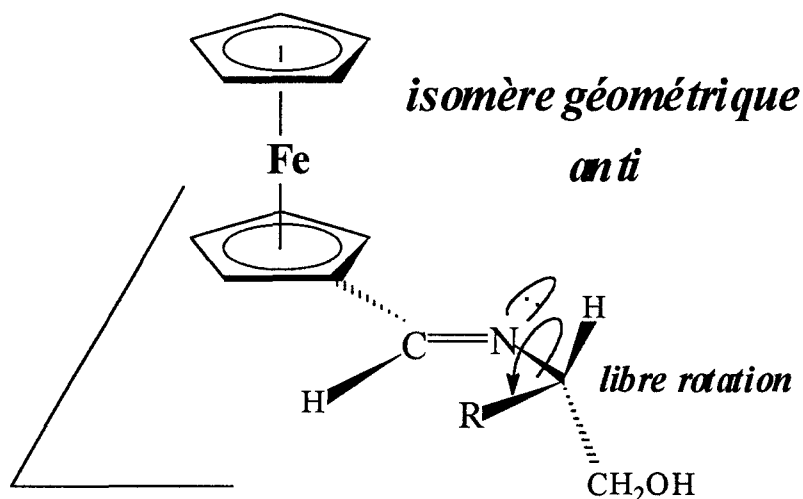


schéma 37

Les contraintes stériques obligent la molécule à prendre une ou plusieurs conformation(s) privilégiée(s).

Dans les systèmes allyliques, la contrainte 1,3 allylique est responsable de ce contrôle conformationnel.

A - LA CONTRAINTE 1,3 ALLYLIQUE : [35]

Considérons la rotation autour de la liaison **a** du méthyl-3-but-1ène A (schéma 38).

Les calculs ab initio effectués par Houk montre qu'il existe deux conformations A_1 et A_2 possédant une énergie conformationnelle minimum où un hydrogène porté par la double liaison est éclipsé par l'un des substituants.

Cependant, la conformation A_1 où l'éclipse est réalisée par l'hydrogène allylique est favorisée par une différence d'énergie de 0.73 KCal/mole.

De même, pour le méthyl-3-but-2-ène Z, la conformation B_1 où le groupe méthyle porté par la double liaison est éclipsé par l'hydrogène allylique est fortement favorisée.

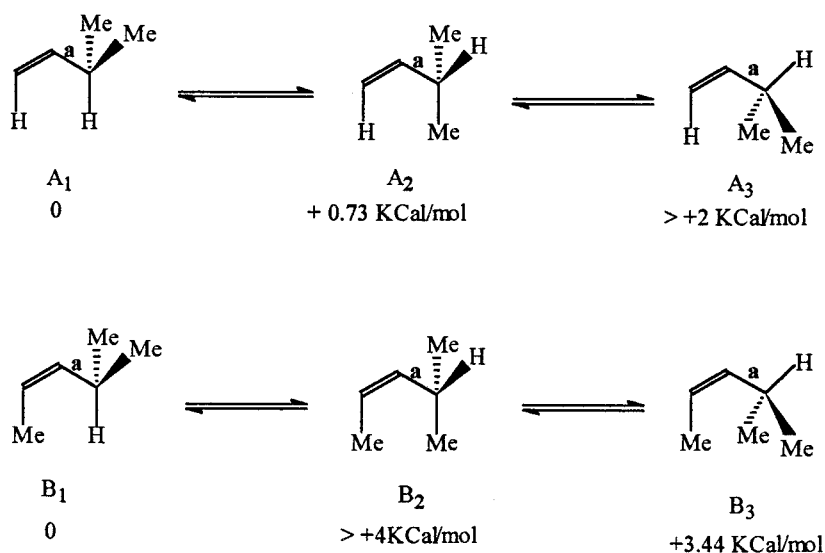


schéma 38

B - APPLICATION A NOTRE ETUDE :

La notion de contrainte 1,3 allylique appliquée aux imines permet de définir le conformère prédominant de chaque isomère géométrique.

La conformation privilégiée de la structure (**1**) sera définie pour une contrainte 1,3 allylique minimale.

Celle-ci correspond à l'interaction stérique la plus faible entre les groupements positionnés sur le carbone prochiral et le carbone chiral.

La conformation privilégiée de l'imine anti est donc celle où l'hydrogène du groupe imino et celui en position allylique sont éclipsés dans un même plan (schéma 39).

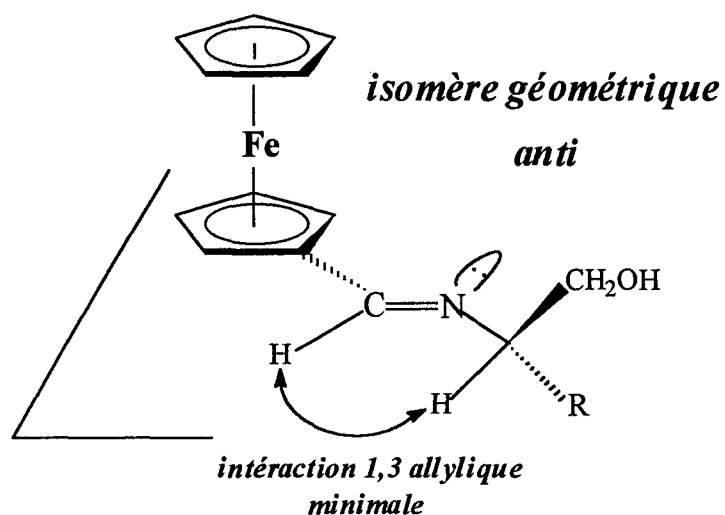


schéma 39

III - STEREOCHIMIE DES ATTAQUES NUCLEOPHILES SUR LES IMINOALCOOLS FERROCENIQUES :

A - CONTRAINTE 1,3 ALLYLIQUE ET SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE : [35]

Lorsqu'un centre chiral se trouve en position allylique d'un groupe prochiral, la contrainte 1,3 allylique devient alors l'un des facteurs contrôlant l'induction asymétrique d'une réaction diastéréosélective d'attaque du groupe prochiral.

Considérons le système allylique C suivant où R est différent de H et de CH₃ (schéma 40).

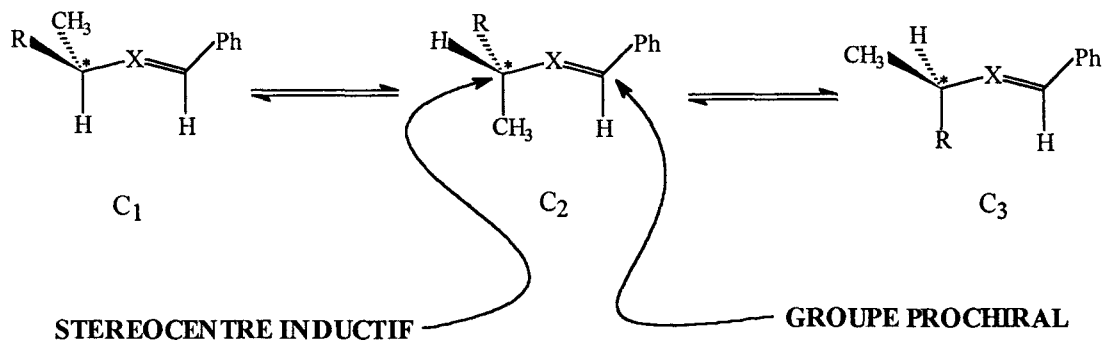


schéma 40

Ce système possède un groupe prochiral et un stéréocentre inductif (ou carbone asymétrique) en position allylique.

La contrainte allylique minimale de ce système est obtenue pour la conformation C_1 .

Cette conformation est donc celle adoptée par la molécule au moment de l'attaque du groupement prochiral et conduit à l'état de transition d'énergie minimale (principe de Curtin Hammet).

Les deux substituants du stéréocentre situés de part et d'autre du plan de la molécule, définissent alors une différenciation des deux faces d'attaque du groupe prochiral imino.

Selon la nature de R, l'attaque préférentielle dans l'état de transition se fera soit sur la face ré, soit sur la face si du groupe prochiral (schéma 41).

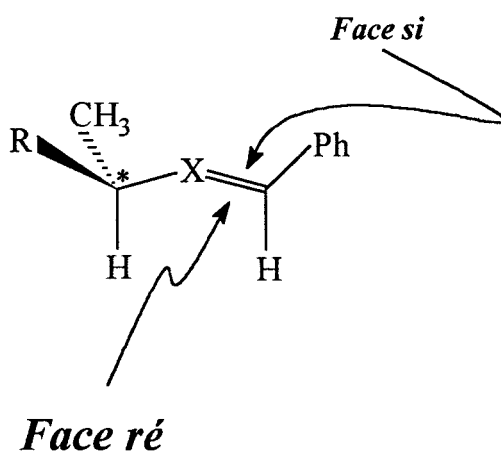


schéma 41

Deux cas sont possibles :

-R correspond à un volume inerte, c'est à dire un groupement qui par son encombrement important empêche l'approche du réactif sur l'une des faces prochiral, en l'occurrence ici la face ré.

Dans ce cas, l'attaque préférentielle aura lieu sur la face si (schéma 42).

*attaque sur la face si
favorisée*

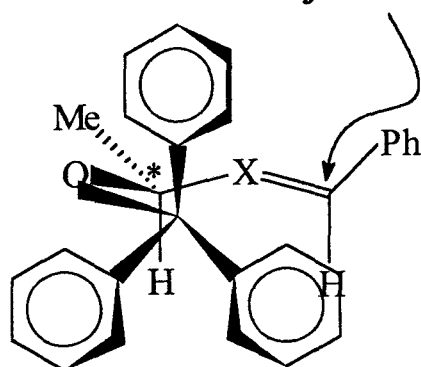
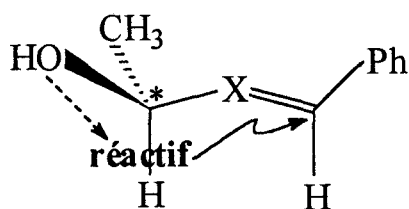


schéma 42

-R correspond à un volume actif, c'est à dire un groupement qui se coordine avec le réactif et dirige celui-ci préférentiellement sur une face particulière du groupe prochiral.

Dans ce cas, l'attaque préférentielle aura lieu sur la face ré (schéma 43).



*attaque sur la face ré
favorisée*

schéma 43

B - APPLICATIONS AUX IMINES :

La notion de contrainte 1,3-allylique responsable d'un contrôle conformationnel dans les systèmes allyliques est à l'origine de l'induction asymétrique rencontrée dans les réactions d'attaques d'un réactif sur une imine où l'azote est lié à un centre chiral.

1 - CAS OU SEUL UN VOLUME INERTE EST PRESENT SUR LA MOLECULE :

En 1970, J.P. Charles et collaborateurs [36] effectuent la synthèse asymétrique d'éthylamines α -substituées par réduction de bases de Schiff issues de la condensation d'alkylméthylcétones et de la phényl-(1R)-éthylamine, suivie de la débenzylation des amines secondaires obtenues (schéma 44).

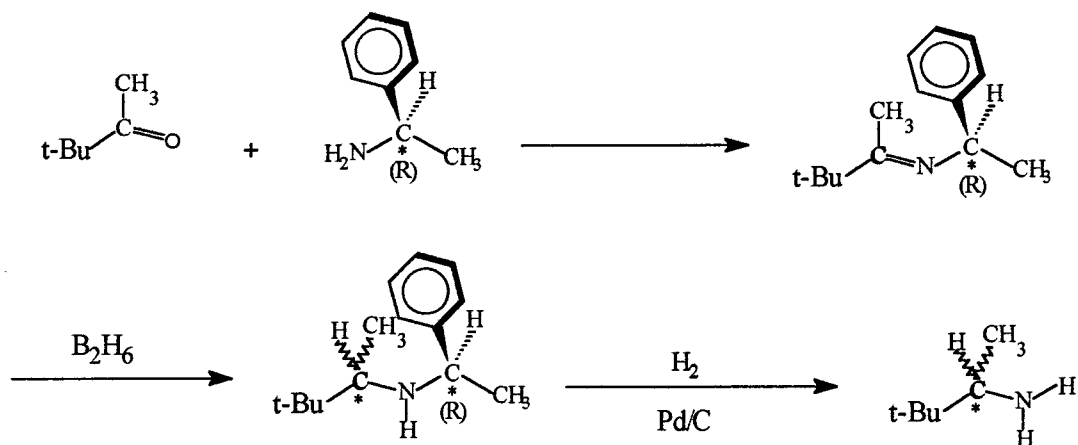


schéma 44

Le signe du pouvoir rotatoire de l'amine primaire obtenue après débenzylation permet la détermination de la configuration du carbone asymétrique créé (tableau 15).

base de Schiff % isomère anti	amine secondaire diastéréoisomère majoritaire	signe du pouvoir rotatoire de l'amine primaire	configuration de l'amine primaire majoritaire	nature du diastéréoisomère majoritaire
100%	79%	(+)	(R)	(R,R)

tableau 15

La conformation privilégiée avancée par ces auteurs pour cette imine est celle présentant les interactions minimales entre le groupe méthyle du carbone prochiral et le groupement phényl-1-éthyle du centre chiral.

Elle correspond donc à une éclipse dans le même plan de l'hydrogène porté par le carbone asymétrique et le méthyle porté par le carbone du groupement imino (schéma 45).

Dans ce modèle, la présence du noyau aromatique en dessous du plan moyen de la molécule favorise l'attaque du réactif par la face la moins encombrée, c'est-à-dire la face supérieure de ce plan.

Dans ces conditions, si la configuration de l'auxiliaire chiral initial est (R), le centre asymétrique créé sera (R), en accord avec l'expérience.

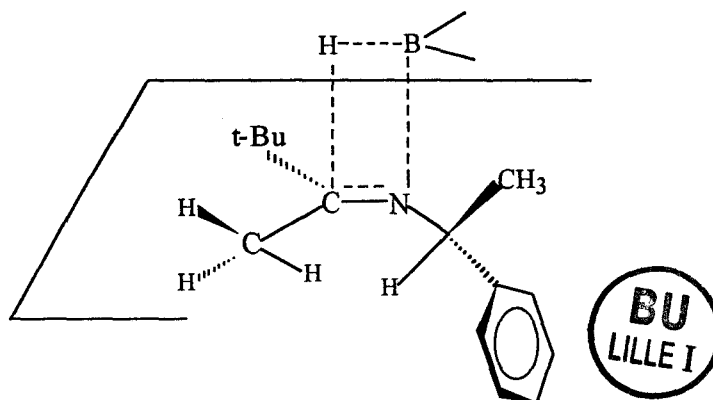


schéma 45

En 1989, les travaux analogues de Pyne et collaborateurs où le groupe tertibutyle est remplacé par le ferrocène, aboutissent à la même interprétation stéréochimique du mécanisme d'attaque, par le borohydrure de sodium, de l'imine prochirale obtenue (schéma 46).

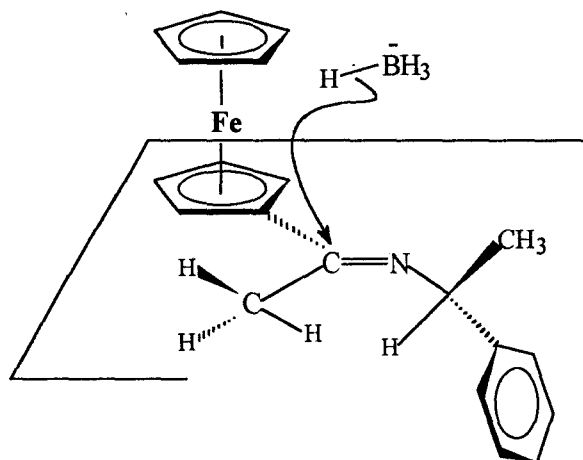


schéma 46

2 - CAS DES IMINOALCOOLS FERROCENIQUES :

Les exemples précédents impliquaient la seule influence d'un groupement encombrant (ou volume inerte), substituant du stéréocentre inducteur porté par l'azote d'une imine chirale.

Dans le cas de la structure (**1**), le centre chiral possède un volume inerte, le groupement isopropyle présent sur la face inférieure du plan de la molécule (face ré de l'imine anti, ou face si de l'imine syn).

En conséquence, ce seul facteur stérique défavorise toute approche de nucléophiles sur la face inférieure du plan de la molécule.

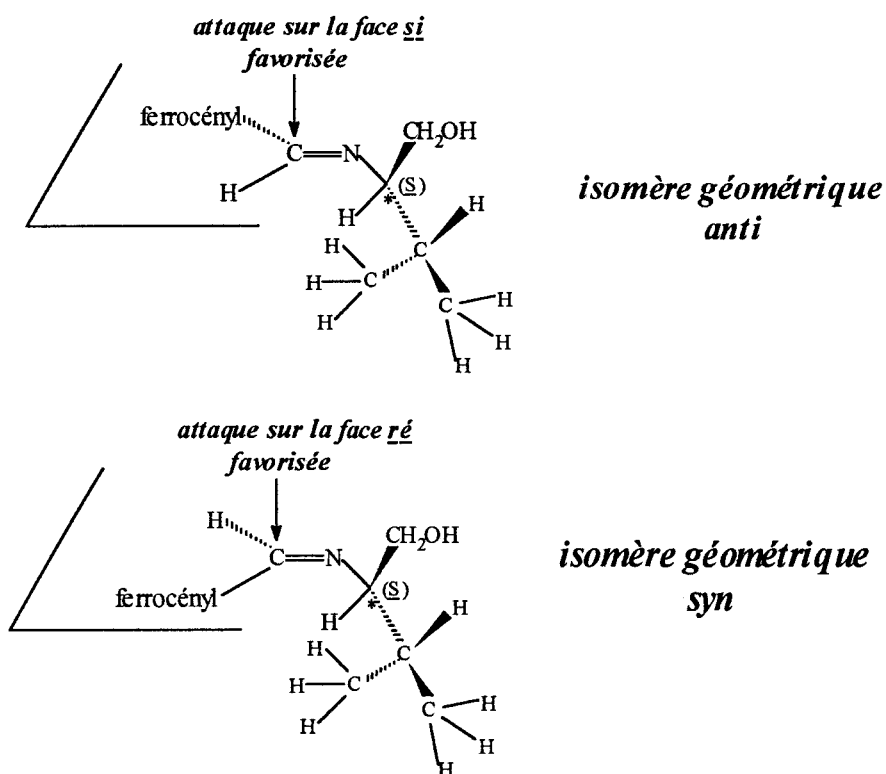


schéma 47

Le stéréocentre de (**1**) possède également un groupement hydroxyméthyle qui peut intervenir comme un volume actif et renforcer ou s'opposer à l'attaque préférentielle dictée par le volume inerte.

a) Attaque d'un organolithien sur le ferrocényliminoalcool (**1**) :

L'encombrement stérique du groupement isopropyle présent sur la face inférieure du plan de la molécule favorise une attaque du lithien sur la face supérieure.

Cette induction asymétrique se trouve renforcée par la présence du groupe CH_2O^- qui par coordination par l'atome d'oxygène de l'atome de lithium de l'organolithien [27] oriente l'attaque du côté où il se trouve, c'est-à-dire sur la face supérieure.

Volume inerte et volume actif sont donc tous deux présents sur le centre chiral et ont des effets orienteurs identiques (schéma 48).

En conséquence, si le centre chiral est (S), le carbone asymétrique créé au niveau du diastéréoisomère majoritaire sera (S) à partir de l'imine anti.

Ce résultat est en accord avec les configurations observées sur la structure RX de (**5a**), diastéréoisomère **l** obtenu par alkylation de l'imine (**1**) à l'aide de CH₃Li.

Evidemment, dans le cas de l'imine syn, l'attaque du lithien sur la face la moins encombrée, selon ce même mécanisme, conduit au diastéréoisomère majoritaire **u** (schéma 48).

De manière générale et en accord avec les données de la littérature [33,36,37], le diastéréoisomère majoritaire like, obtenu par alkylation des imines ferrocéniques (**1**) et (**3**) à l'aide de RLi, est donc issu de l'attaque nucléophile sur l'imine anti.

Or l'alkylation par le n-BuLi de (**1**) et (**3**) s'effectue avec une diastéréosélectivité totale.

Deux hypothèses peuvent alors être proposées :

- seule l'imine anti est présente dans le milieu réactionnel, hypothèse fortement soutenue lors de l'étude de l'isomérisation des aldimines ferrocéniques et la plus probable.

- l'imine syn ne réagit pas ou réagit moins vite que l'imine anti ; l'équilibre s'en trouve alors totalement déplacé vers l'imine anti.

b) Attaque du borohydrure de sodium sur le ferrocényliminoalcool (6) :

La structure RX du diastéréoisomère (**5a**) et l'analyse des spectres RMN ¹H des deux diastéréoisomères ont montré que le diastéréoisomère majoritaire obtenu par réduction à l'aide du NaBH₄ de la cétimine (**6**) est le diastéréoisomère **u** (1'R,2S).

L'intervention du seul facteur stérique implique une attaque de l'hydrure sur la face la moins encombrée de l'imine anti dans sa conformation privilégiée conduisant à un état de transition d'énergie minimum (schéma 49).

Cette interprétation mécanistique est en accord avec l'expérience.

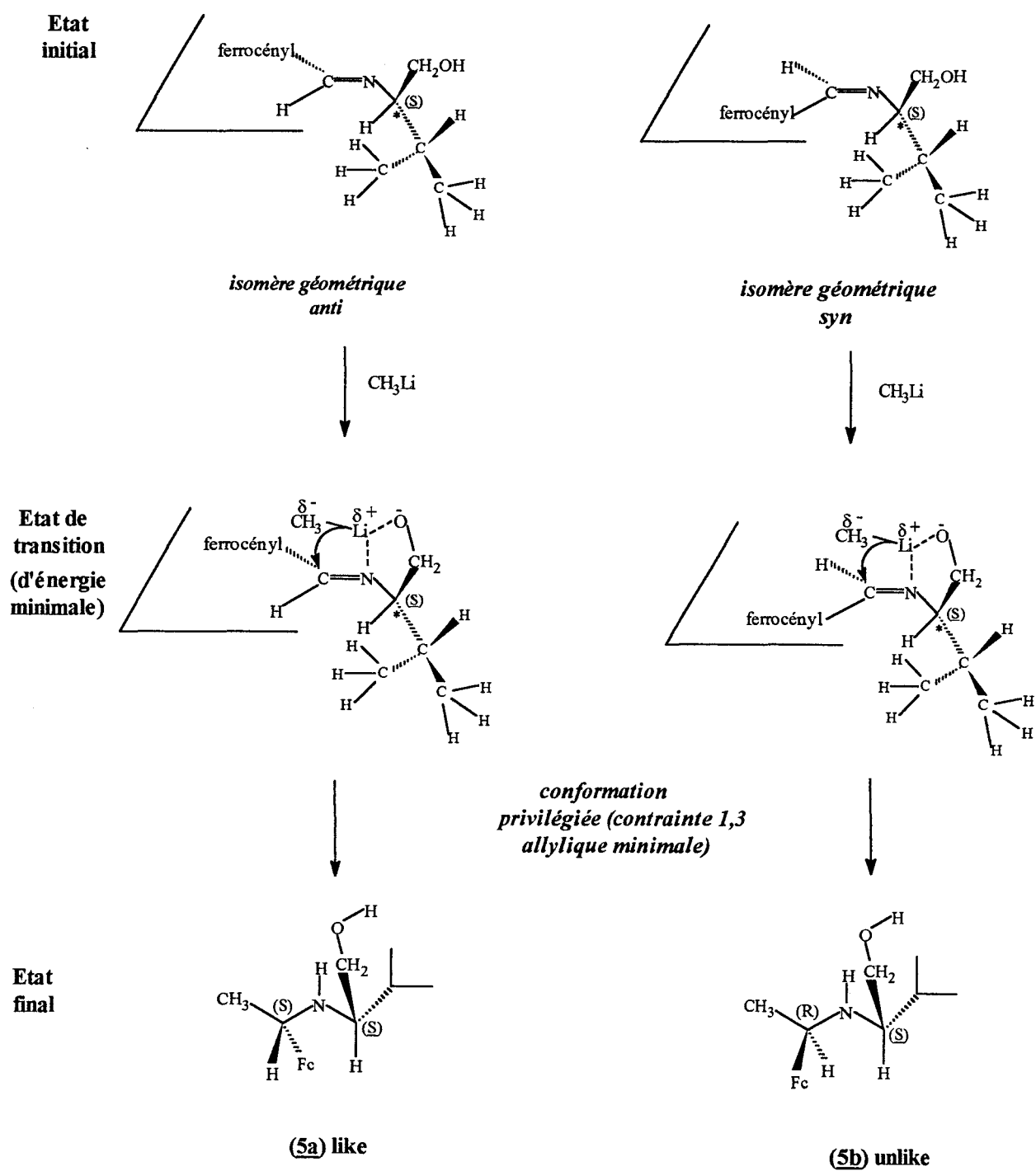


schéma 48

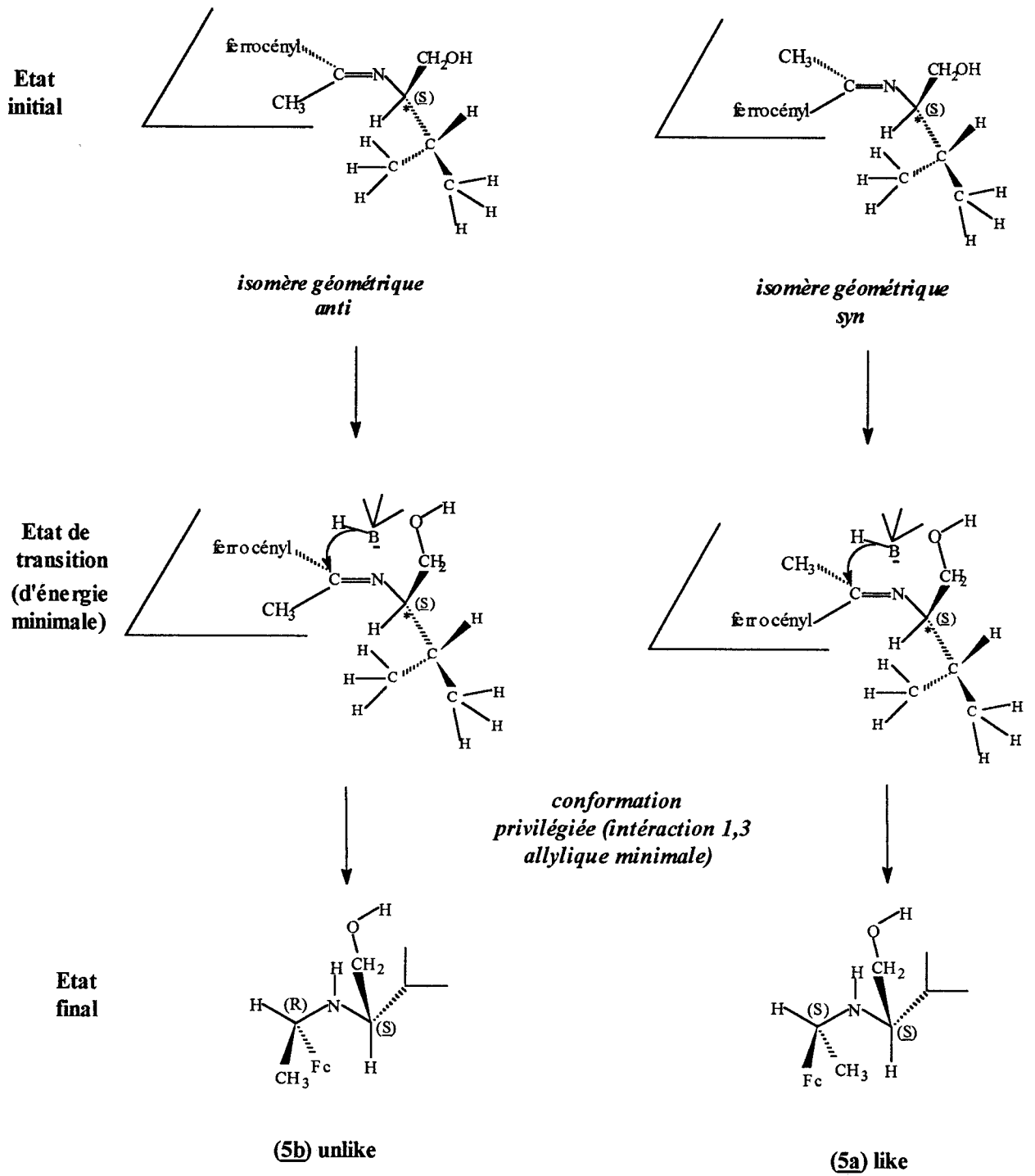


schéma 49

CHAPITRE V
OBTENTION DES
FERROCENYLALKYLAMINES
CHIRALES

INTRODUCTION

La préparation de ferrocènes chiraux 1,2 disubstitués par "ortholithiation" diastéréosélective d'un précurseur ferrocénique chiral portant un groupement métallo-orienteur ou "Directed Metalation Group" (D.M.G.) [38] constitue la voie d'accès à la chiralité planaire la plus répandue (schéma 50).

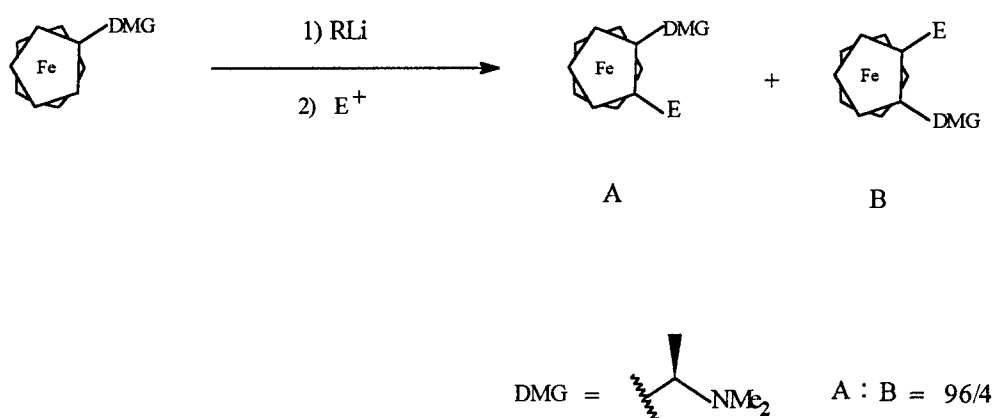


schéma 50

Cette stratégie de synthèse est issue du travail pionnier de Ugi et collaborateurs [39].

En 1970, ils ont élaboré la N,N-diméthyl-ferrocényl-éthylamine optiquement pure par résolution du racémique et étudié la diastéréosélectivité de lithiation régiosélective en position 2 de cette amine.

Dès 1974, cette procédure fut exploitée par T. Hayashi et collaborateurs et permit l'obtention des premières phosphines ferrocéniques chirales, la PPFa et la BPPFA présentant toutes deux la chiralité métallocénique.

L'application de ces deux phosphines en hydrogénation asymétrique en 1976 [40] a été entreprise et des excès énantiomériques supérieurs à 90% ont été atteints.

Ces résultats stimulèrent les recherches et de nombreux ligands ferrocéniques 1,2 disubstitués capables après chélation avec un métal de transition de générer des catalyseurs organométalliques aux performances catalytiques et inductives remarquables sont actuellement connus.

Leur synthèse est issue de la N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-éthylamine devenue le principal précurseur commercial d'auxiliaires chiraux ferrocéniques à chiralité planaire.

Cette source chirale est donc à l'origine de nombreux ligands ferrocéniques efficaces en catalyse énantiosélective.

Depuis le début des années 1990 de nombreuses équipes ont pour objectif la préparation d'autres précurseurs et la généralisation du travail entrepris par Hayashi.

L'introduction sur l'édifice ferrocénique, de nouveaux motifs chiraux métallo-orienteurs capables d'induire une chiralité métallocénique contrôlée par ortholithiation diastéréosélective suscite actuellement le plus grand intérêt.

A LA RECHERCHE DE NOUVEAUX GROUPES CHIRAUX METALLO-ORIENTEURS :

1) FERROCENYL-ACETAL :

En 1993, Kagan et collaborateurs élaborent un ferrocénylacétal cyclique par réaction de transacétalisation du diméthylacétal par un triol chiral commercial [41] (schéma 51).

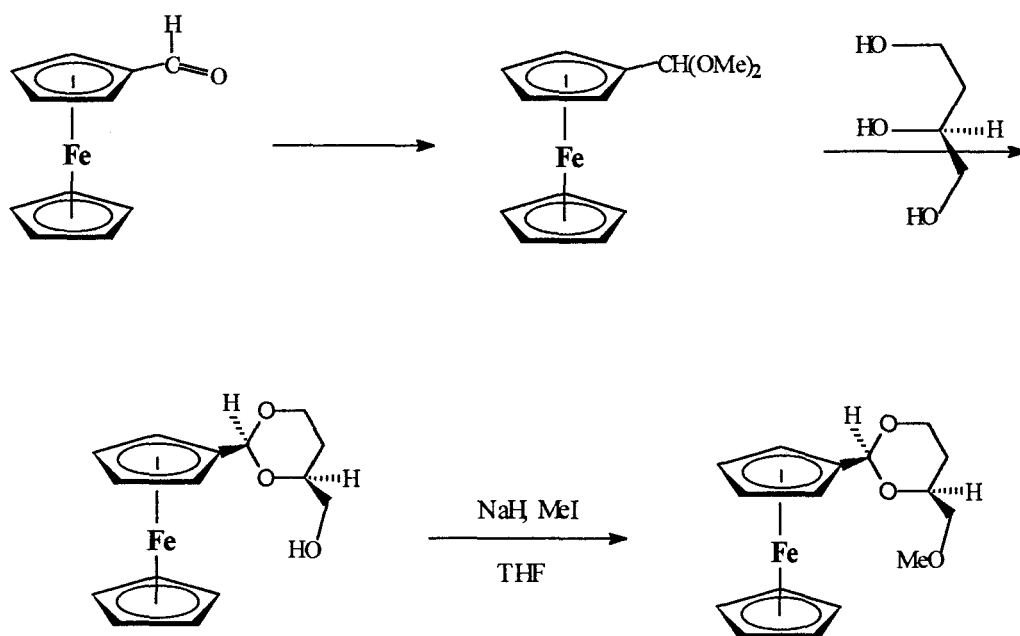


schéma 51

La lithiation en position 2 à l'aide du tertibutylolithium à -78°C est hautement stéréosélective.

Un seul diastéréoisomère est observé par RMN ^1H après piégeage par un électrophile (ed > 98%) (schéma 52).

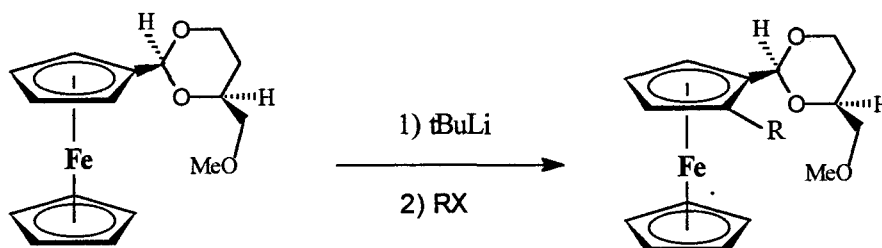


schéma 52

L'hydrolyse acide des acétals ferrocéniques orthosubstitués génère les ferrocène-carboxaldéhydes chiraux à chiralité planaire correspondants (schéma 53).

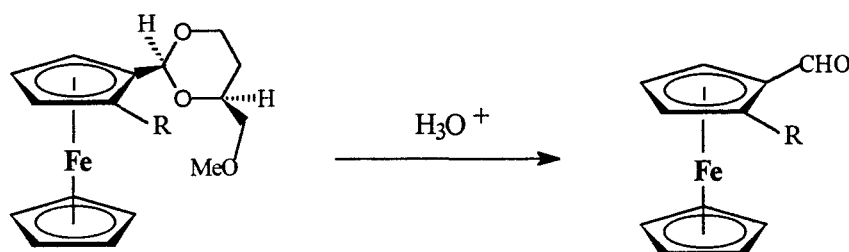


schéma 53

2) FERROCENYL-SULFOXIDES :

En 1991, Kagan et collaborateurs établissent une méthode générale de synthèse asymétrique de sulfoxides optiquement actifs [42a].

L'addition du chlorure de thionyle sur un diol chiral fournit un sulfite cyclique majoritaire, le sulfite TRANS avec une diastéréosélectivité de 80% (schéma 54).

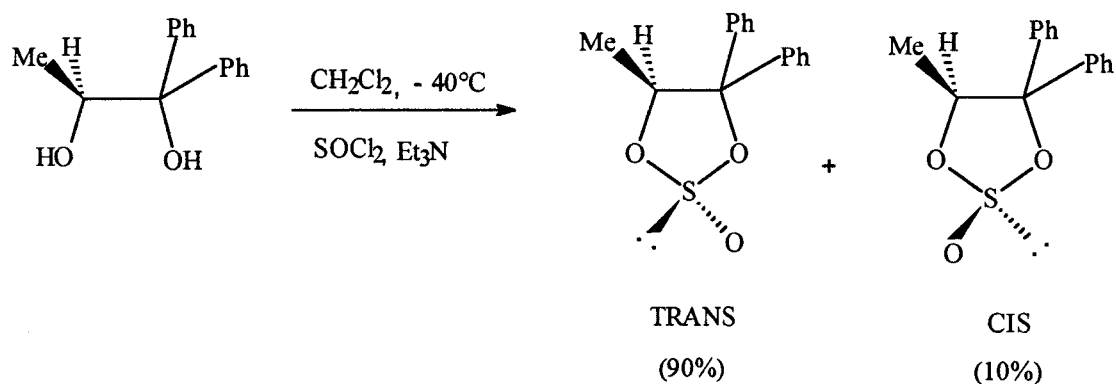


schéma 54

Après recristallisation dans l'hexane, le diastéréoisomère trans est obtenu stéréochimiquement pur avec 70% de rendement.

La mise en présence de ce sulfite et du chlorure de t-butylmagnésium engendre une substitution sur l'atome de soufre régio-et-stéréosélective avec inversion de configuration sur l'atome de soufre (schéma 55).

Deux sulfonates sont ainsi obtenus ; la régiosélectivité de cette réaction est de 80%.

Le sulfonate majoritaire est obtenu optiquement pur après recristallisation (rendement de 70%) ; une stéréosélectivité totale est donc observée lors de cette substitution sur l'atome de soufre.

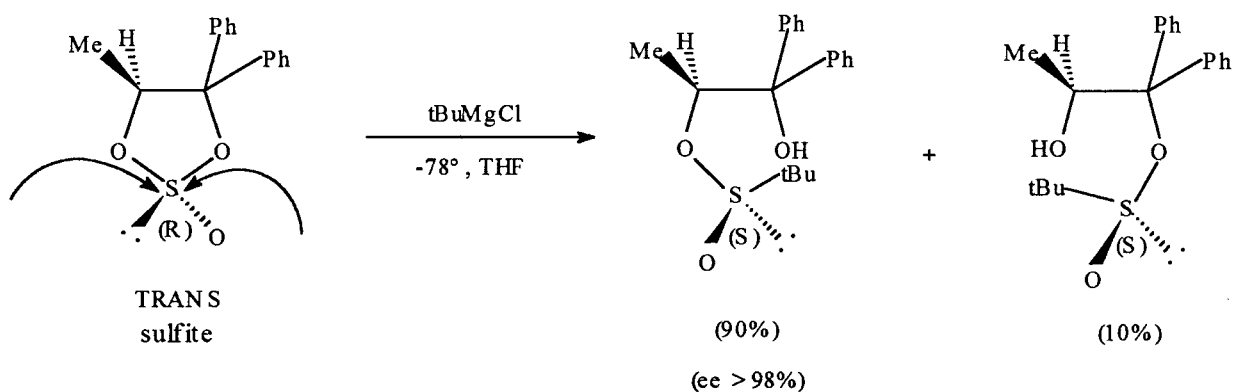


schéma 55

L'addition sur le sulfonate majoritaire d'un deuxième réactif organométallique (R_2Li) aboutit à une substitution nucléophile avec une énantiosélectivité totale et conduit donc à un sulfoxyde chiral optiquement pur de configuration (R) ou (S) (selon le lithien employé) (schéma 56).

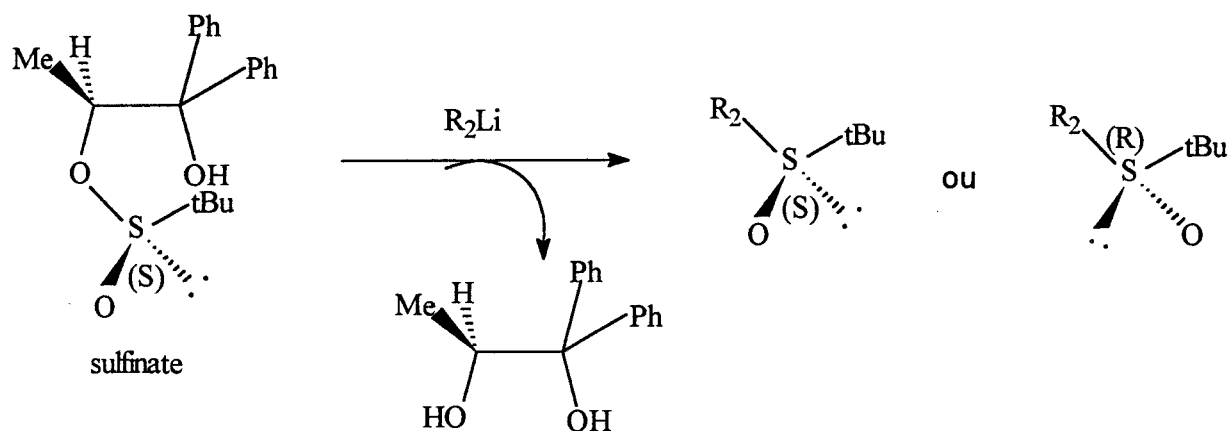


schéma 56

En 1993, cette même équipe exploite ces acquis afin d'élaborer un sulfoxyde ferrocénique optiquement pur [42b] (schéma 57).

L'addition du ferrocényl-lithium sur le sulfinate majoritaire issu de l'addition du chlorure de t-butylmagnésium sur le sulfite trans précédemment décrit donne le (S)-ferrocényl-t-butyl-sulfoxyde.

La configuration (S) du soufre a été prouvé par structure RX.

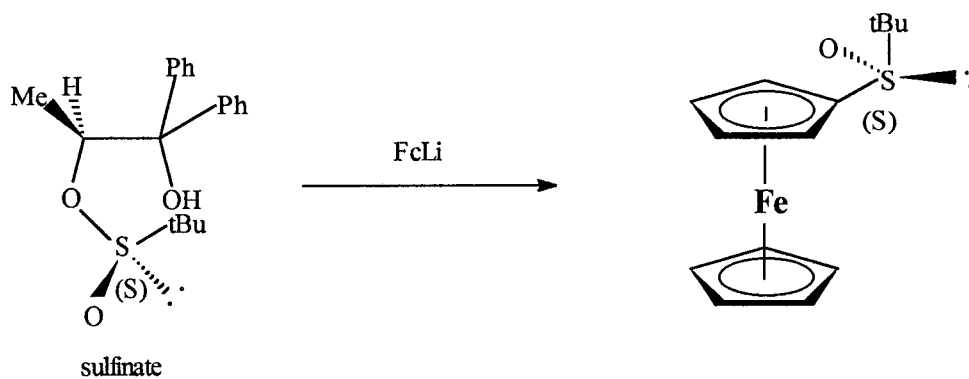


schéma 57

La lithiation régiosélective en position 2 du (S)-ferrocényl-t-butyl-sulfoxyde par le $n-BuLi$ dans le THF à $0^\circ C$ conduit à une chiralité planaire (S) avec une diastéréosélectivité supérieure à 96% (position préférentielle anti du tertiobutyle par rapport à l'entité ferrocénique et chélation stabilisante par l'atome d'oxygène du lithien obtenu) (schéma 58).

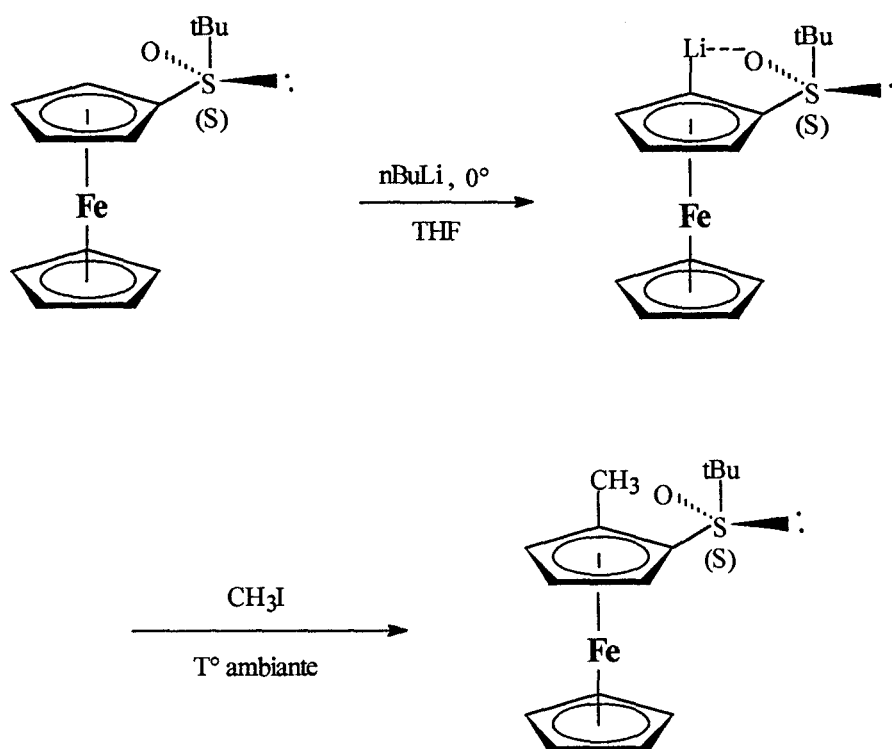


schéma 58

3) LES FERROCENYL-2-OXAZOLINES :

Les ferrocényl-2-oxazolines sont issues de la réaction d'un dérivé ferrocénique facilement disponible (chlorure d'acide, nitrile) et des aminoalcools naturels.

Elles sont préparées selon deux procédures différentes mises en oeuvre en 1995 par deux équipes travaillant sur le même sujet.

Procédure de Richards et collaborateurs : [43]

Le chlorure de ferrocénoyle, généré in situ à partir de l'acide ferrocèncarboxylique et du chlorure d'oxalyle, réagit avec un β -aminoalcool (le (S)-valinol) et donne un β -hydroxyamide ferrocénique avec 84% de rendement.

La déshydratation de l'amide par l'action du mélange PPh_3 , CCl_4 , Et_3N , à température ambiante conduit à la ferrocényl-2-oxazoline correspondante avec un rendement de 92% (schéma 59).

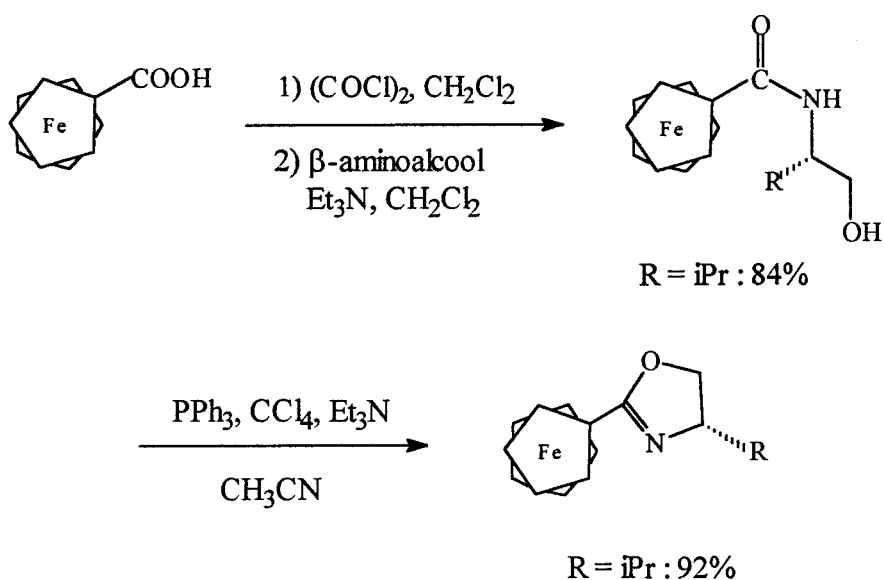


schéma 59

Procédure de Sakae Uemura et collaborateurs : [44]

Le traitement du cyanoferrocène par des β -aminoalcools chiraux en présence d'une quantité catalytique de ZnCl_2 aboutit aux oxazolines ferrocéniques correspondantes avec des rendements de 20 à 40% (schéma 60).

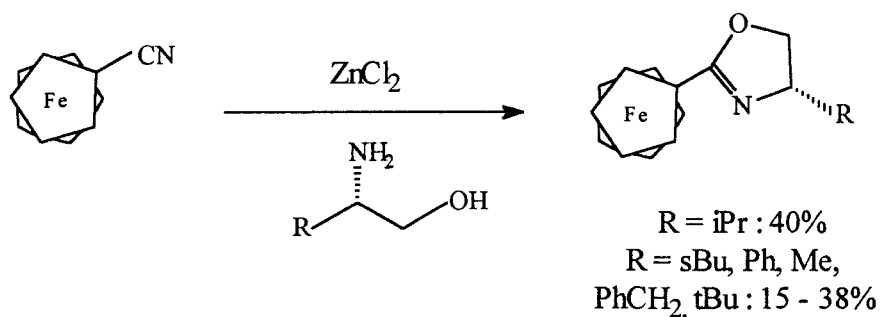


schéma 60

L'arrachement, par le $s\text{-BuLi}$ à -78°C , des protons diastérotopiques en position 2 de différents groupements oxazolyles, s'effectue avec des sélectivités élevées (schéma 61).

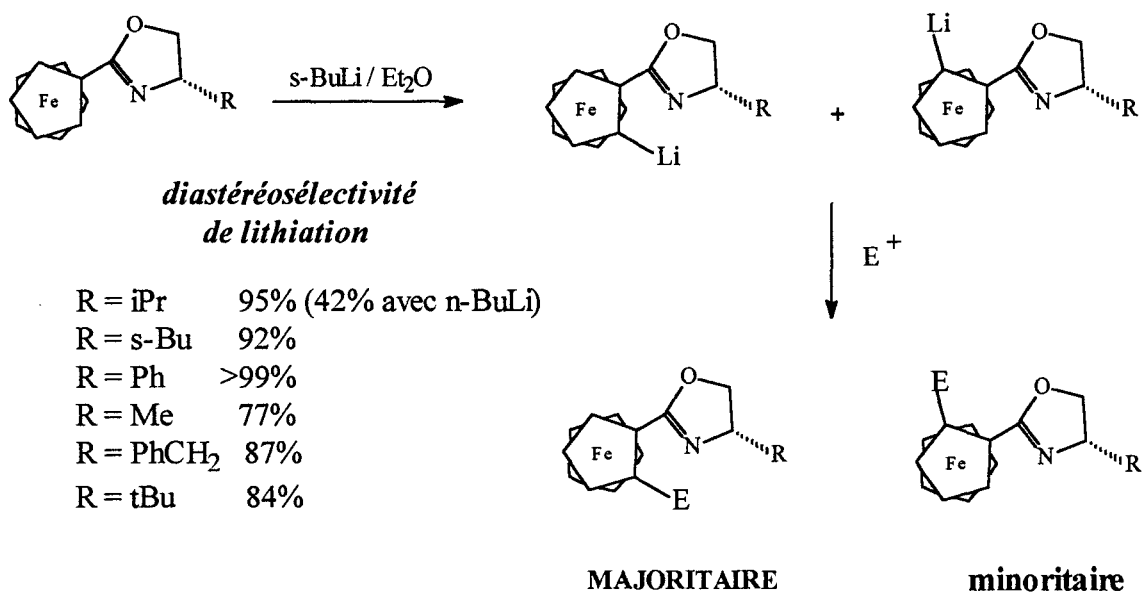


schéma 61

4) LES FERROCENYLALKYLAMINES :

a) Le N-(méthoxyméthyl-(2S)-pyrrolidinyl)méthylferrocène (ou Fc(S)MP) [45] :

La substitution de l'iodure de (ferrocénylméthyl)triméthylammonium par la méthoxyméthyl-(2S)-pyrrolidine ((S)MPM) dans l'acétonitrile fournit la Fc(S)MP avec 86% de rendement (schéma 62).

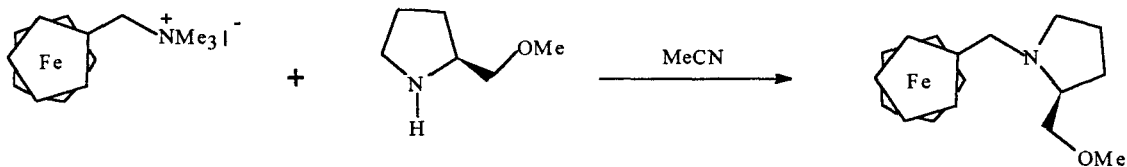


schéma 62

La métallation de cette amine ferrocénique en présence de n-BuLi dans l'éther à -78°C s'effectue avec une sélectivité de 86%.

Lorsque la lithiation est opérée par un lithien plus réactif tel que le s-BuLi à -78°C, la diastéréosélectivité atteint 98%.

b) Ferrocénylalkylamine cyclique [46]:

En 1993, K. Schlögl et collaborateurs préparent la (α -N,N-diméthylamino)-tétraméthylène-1,2-ferrocène via la synthèse et la réduction de l'iminium de l' α -céto-tétraméthylène-1,2-ferrocène et de la diméthylamine.

La résolution par l'acide tartrique de cette amine ferrocénique cyclique a permis d'accéder à l'amine énantiomériquement pure (schéma 63).

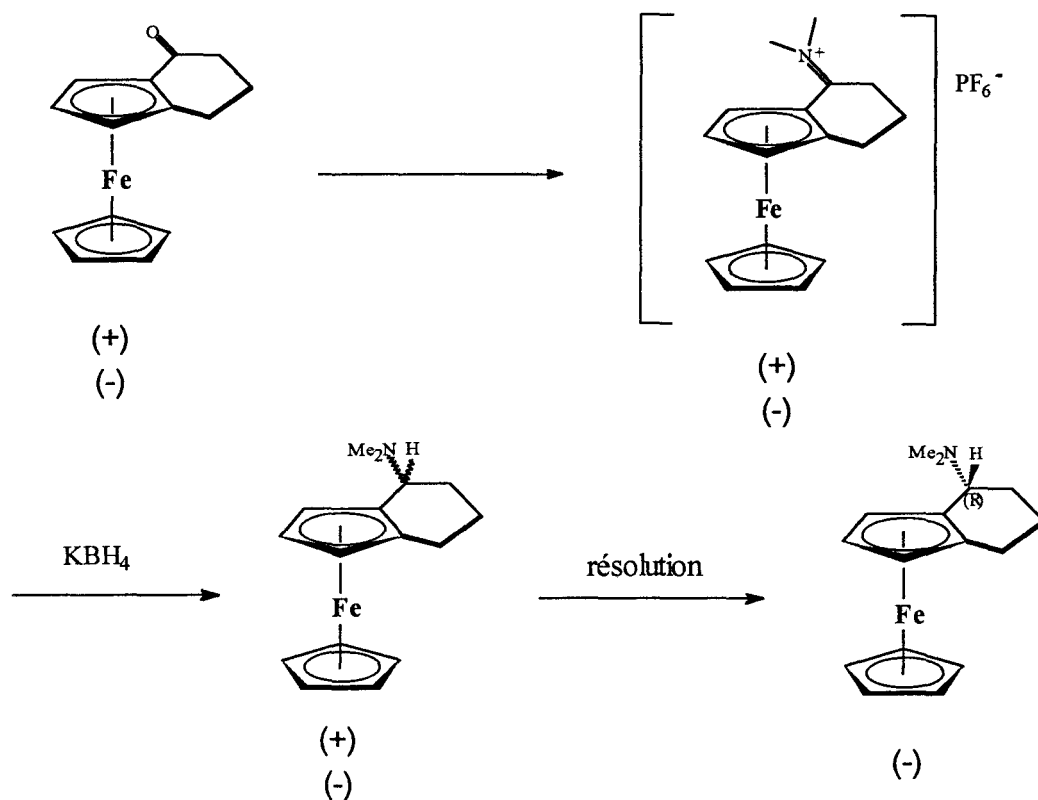


schéma 63

c) La N,N-diméthyl-ferrocénylpropylamine :

En 1993, T. Hayashi et collaborateurs décrivent la synthèse énantiosélective du ferrocényl-1-propanol par alkylation du ferrocèncarboxaldéhyde par le diéthylzinc en présence du diméthyl-3,3-pipéridino-1-butan-2-ol [47] (schéma 64).

Le rendement et l'excès énantiomérique s'élèvent à 96%.

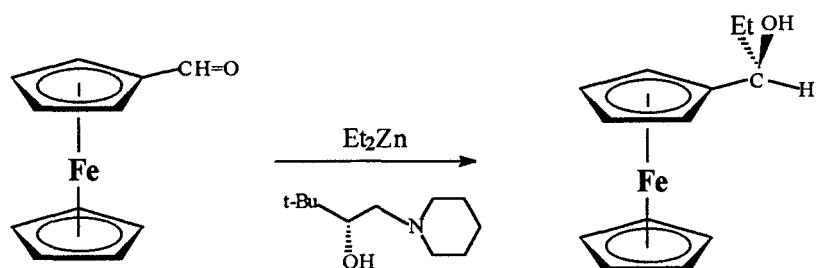


schéma 64

L'alcool ferrocénique chiral obtenu est ensuite transformé en N,N-diméthylferrocénylpropylamine via l'acétylation de l'alcool par l'anhydride acétique et substitution par la diméthylamine avec rétention de configuration de l'acétate ferrocénique obtenu (schéma 65).

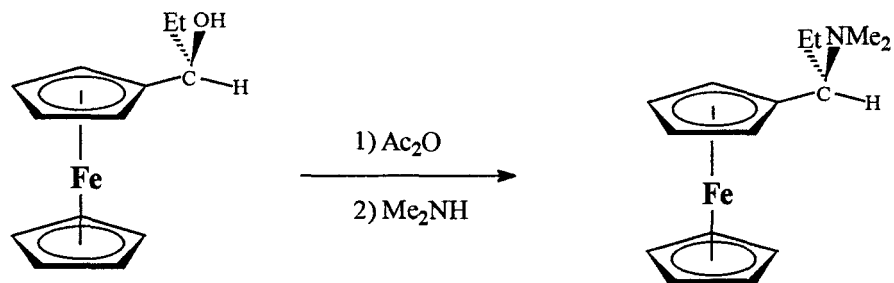


schéma 65

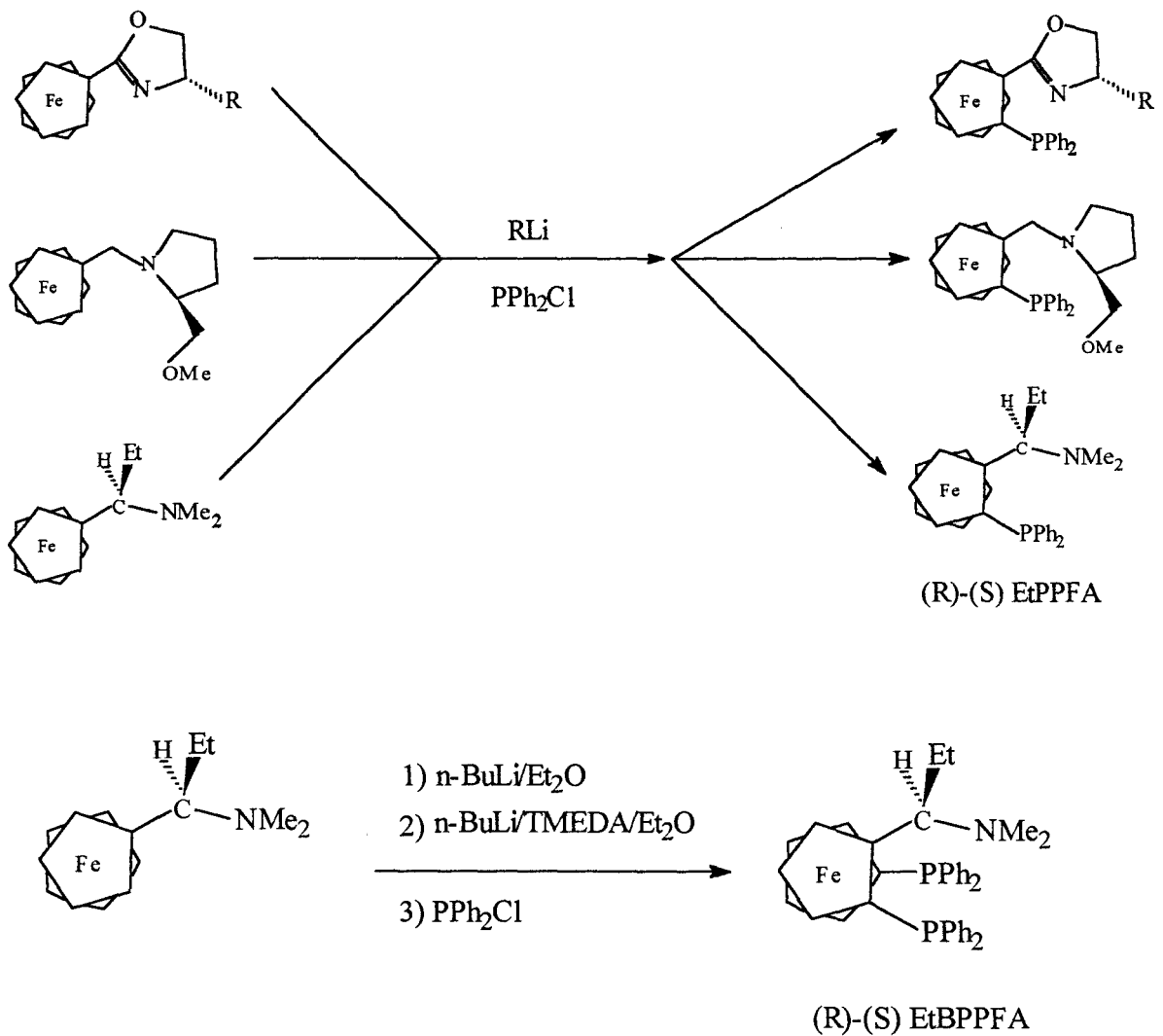
La lithiation en position 2 [48] de la N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-propylamine suivie de l'addition de chlorodiphénylphosphine donne 59% de ferrocénylmonophosphine, la N,N-diméthyl-[(S)-(diphénylphosphino)-2-ferrocényl]-(1R)-propylamine ((R)-(S)-EtPPFA) (schéma 66).

L'étude RMN du mélange réactionnel ne révèle aucune contamination par le diastéréoisomère (R,R)-EtPPFA.

VERS DE NOUVEAUX LIGANDS FERROCENIQUES A CHIRALITE PLANAIRE :

De nouvelles voies de synthèses asymétriques simples et efficaces de groupes chiraux inducteurs "orthoorienteurs" de plus en plus sélectifs vis à vis de la lithiation diastéréosélective en position 2 se développent actuellement.

Les chérons ferrocéniques, auxquels elles donnent naissance, constituent des matériaux de base pour l'élaboration de nouveaux auxiliaires chiraux ferrocéniques à chiralité planaire [43,44,48,49,50] (schéma 66).



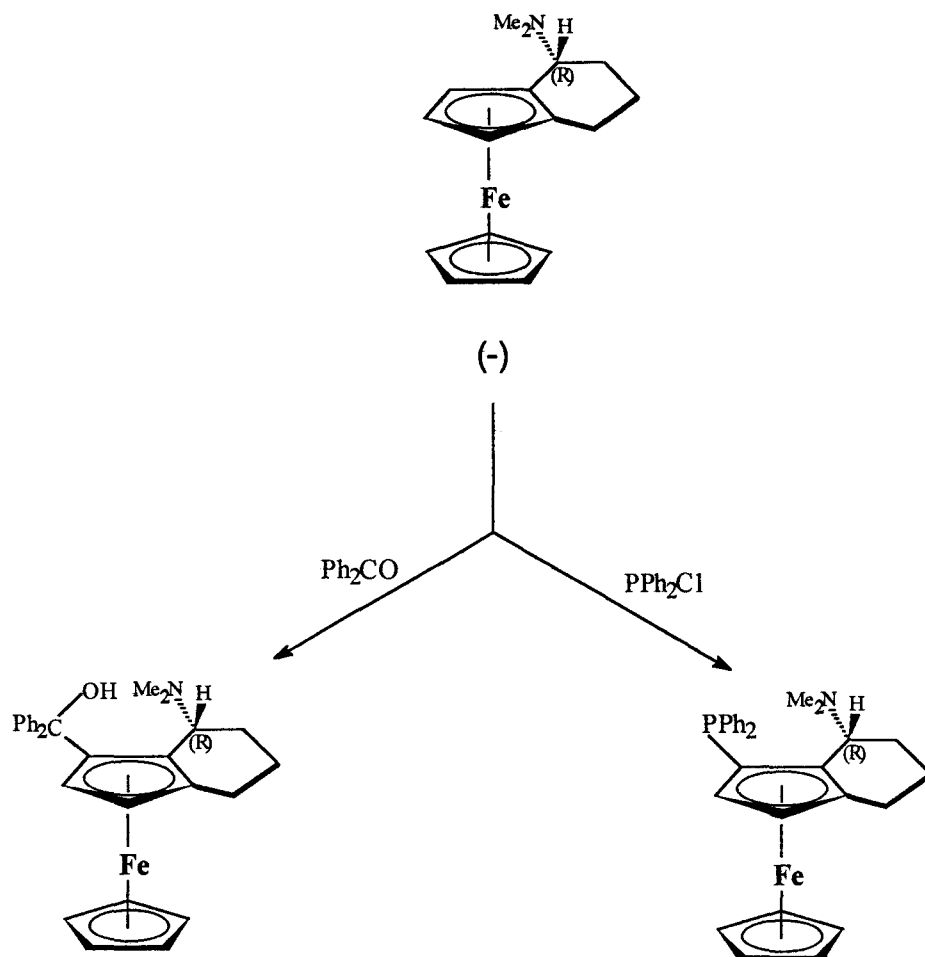


schéma 66

Ces nouveaux ligands ont déjà été appliqués avec succès dans de multiples réactions énantiosélectives de la catalyse homogène asymétrique (schéma 67).

Cet axe de recherche est donc très prometteur.

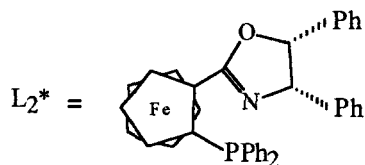
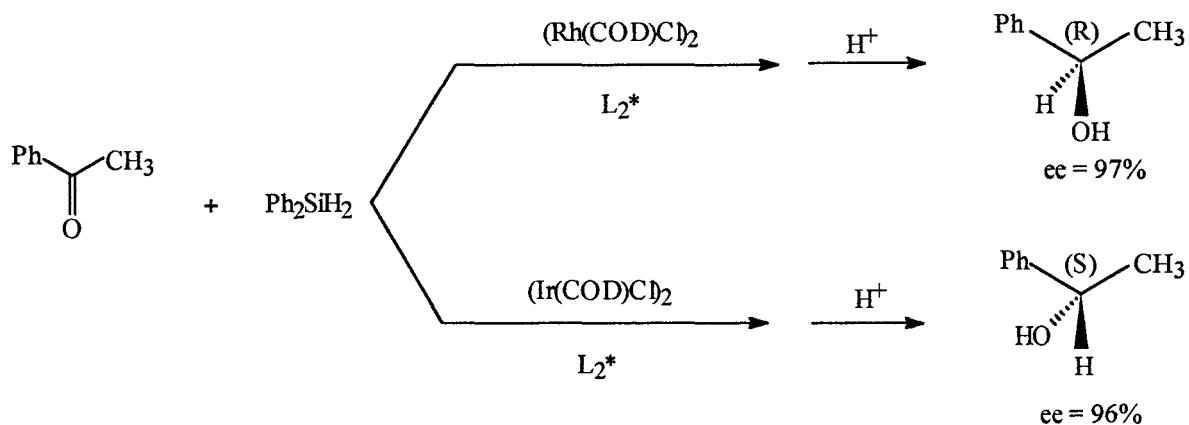
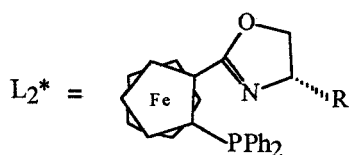
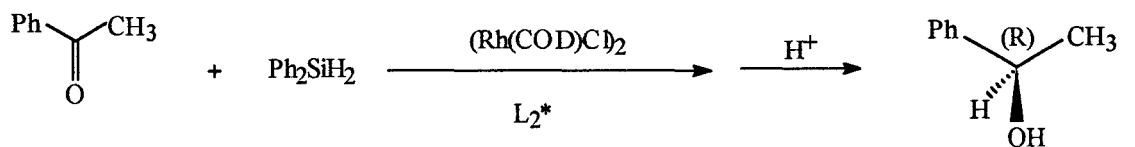
L'orientation de cette étude vers l'élaboration de ferrocénylalkylamines, de pureté optique élevée, encombrées sur le carbone α -ferrocénique trouve ici toute sa justification.

Ces amines sont des précurseurs de ligands ferrocéniques à chiralité planaire.

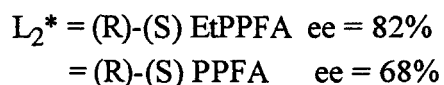
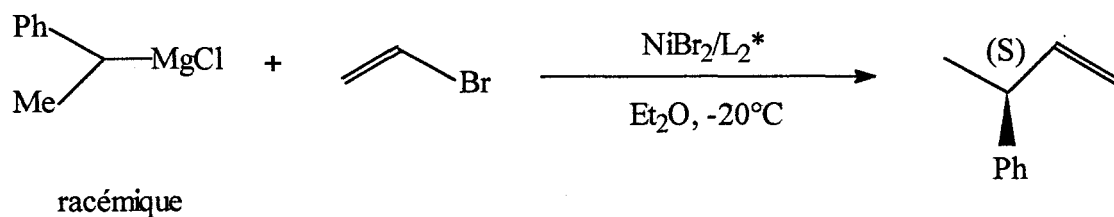
Elles peuvent ouvrir les portes vers de nouvelles perspectives en catalyse homogène asymétrique.

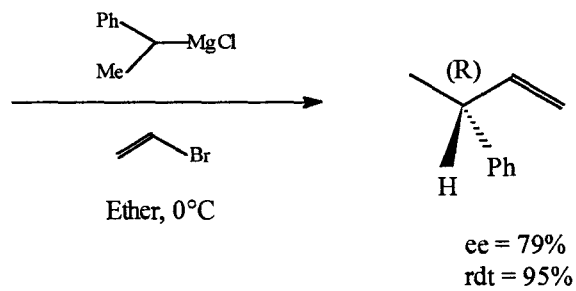
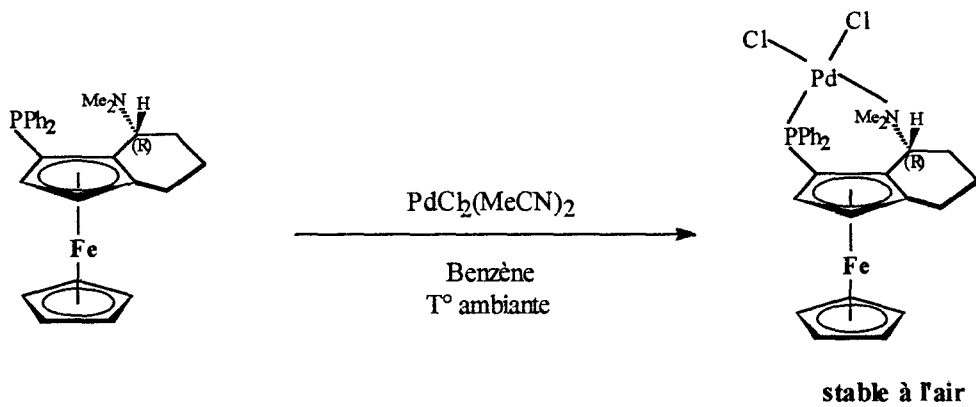
PERFORMANCES EN CATALYSE ENANTIOSELECTIVE DES NOUVEAUX LIGANDS FERROCENIQUES 1,2-DISUBSTITUES

1) HYDROSYLILATION [51]

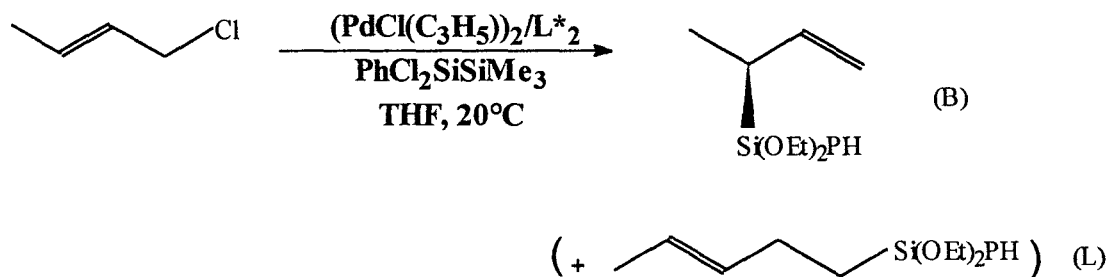


2) COUPLAGE DE GRIGNARD : [48,50]



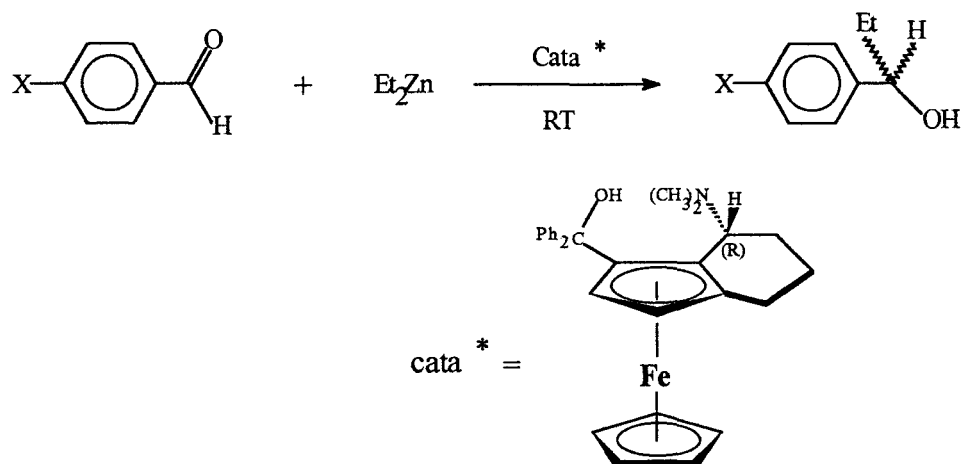


3) SUBSTITUTIONS ALLYLIQUES [48]



L2* = (R)-(S) BBPFA : ee = 61% (B/L = 21/79)
L2* = (R)-(S) EtBBPFA : ee = 81% (B/L = 30/70)

4) ADDITION DU DIETHYLZINC SUR DES ALDEHYDES AROMATIQUES [49]



X	T(°C)	temps (h)	rendement (%)	ee (%)
H	25	12	87	83.5 (S)
H	40	12	90	83 (S)
H	0	12	87	87 (S)
CH ₃	25	4.5	93	94 (S)
CH ₃ O	25	4.5	81	89 (S)
Cl	25	4.5	88	82 (S)

schéma 67

I - RECHERCHE D'UNE STRATEGIE SYNTHETIQUE EFFICACE :

Notre objectif est l'élaboration de la ferrocénylbenzylamine et de la ferrocényl-1-pentylamine de pureté énantiomérique élevée.

4 voies de synthèses menant aux aminoalcools ferrocéniques précurseurs portant un groupement phényle ou n-butyle sur le carbone α -ferrocénique ont été explorées (schéma 68) :

- 2 voies au départ du (S)-valinol
- 2 voies au départ du (R)-phénylglycinol

Le choix des chemins synthétiques exploitables à partir desquels sera mise en oeuvre la réaction de clivage, dépend des exigences suivantes :

- 1) - une obtention des amines sous la forme énantiopure ou avec une pureté optique élevée (ee > 95%).
- 2) - des rendements satisfaisants pour chaque étape de synthèse
- 3) - un contrôle de la configuration du carbone asymétrique créé.

La stratégie de réduction des cétimines au départ du (S)-valinol et du (R)-phénylglycinol conduit à des rendements faibles.

L'obtention de la ferrocénylbenzylamine au départ du (S)-valinol selon cette procédure est impossible.

Les excès diastéréoisomériques inférieurs à 95% impliquent une séparation préalable des diastéréoisomères des aminoalcools ferrocéniques avant clivage, afin d'accéder à un produit aminé final optiquement pur.

En résumé, les voies synthétiques correspondant à cette stratégie présentent peu d'intérêt et ne donneront suite à aucune investigation ultérieure menant aux amines ferrocéniques.

En revanche, l'alkylation des aldimines ferrocéniques par les organolithiens répond aux exigences définies en termes de rendements (2 étapes à 70%) et de sélectivité (ed > 95%).

Cette stratégie est donc retenue ; les aminoalcools ferrocéniques correspondants porteurs du groupe n-butyle et phényle sur le carbone α -ferrocénique constitueront la matière première pour l'élaboration des ferrocénylalkylamines.

La configuration absolue de l'amine finale dépend de celle de l'auxiliaire chiral initialement choisi.

La configuration absolue du carbone asymétrique créé est conservée lors du clivage [4,52].

L'addition d'un réactif organométallique sur une aldimine conduit au diastéréoisomère I.

En conséquence, la configuration de l'amine sera identique à celle de l'aminoalcool initial.

La synthèse asymétrique des ferrocénylalkylamines chirales avec contrôle de la configuration absolue peut donc être menée :

- à partir des 2 aminoalcools différents sous leur "configuration naturelle" ; le (R)-phénylglycinol conduira aux amines (R), le (S)-valinol aux amines (S).

- à partir du même aminoalcool, soit sous la forme chirale naturelle, soit sous sa forme chirale synthétique ; ainsi le (S) et (R)-valinol conduiront aux amines de configuration respectives (S) et (R).

La première stratégie est économiquement plus judicieuse et justifie l'intérêt porté à l'étude ultérieure du clivage des 2 séries d'aminoalcools ferrocéniques.

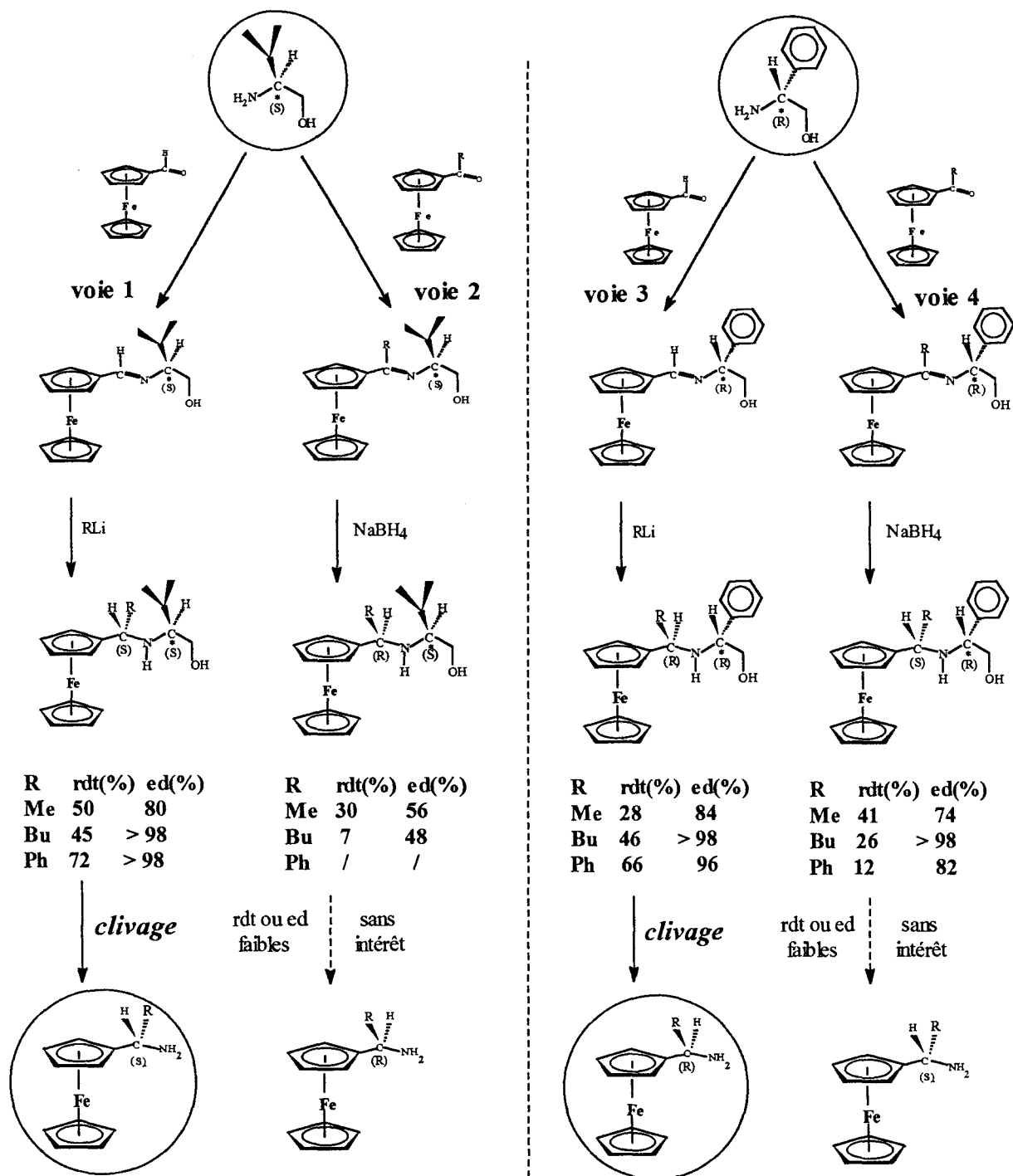


schéma 68

II - SYNTHESE ASYMETRIQUE AU DEPART DU (R)-PHENYLGLYCINOL :

A - CLIVAGE DES AMINOALCOOLS FERROCENIQUES :

Le clivage oxydant de **(10a)** et **(15a)** par l'acide périodique dans le méthanol à température ambiante pendant 3 à 6 heures en présence de 10 équivalents de méthylamine aqueuse génère la ferrocényl-(1R)-pentylamine (R)-**(17)** et la ferrocénylbenzylamine (R)-**(18)** (schéma 69).

En accord avec le mécanisme proposé par Chang et Coates [52], cette réaction passe par une imine intermédiaire hydrolysée in situ dans le milieu réactionnel.

Cet intermédiaire non hydrolysé totalement dans les conditions de réaction a été isolé et caractérisé.

L'hydrolyse ultérieure par HCl 5N de cette imine fournit l'amine ferrocénique correspondante.

Cette hydrolyse n'affecte pas la pureté optique des amines ; le pouvoir rotatoire entre l'amine obtenue in situ et après hydrolyse de l'amine est le même.

La ferrocénylbenzylamine est obtenue avec un rendement de 50% (et une conversion de 78%), la ferrocényl-1-pentylamine avec un rendement de 61% (et une conversion de 65%).

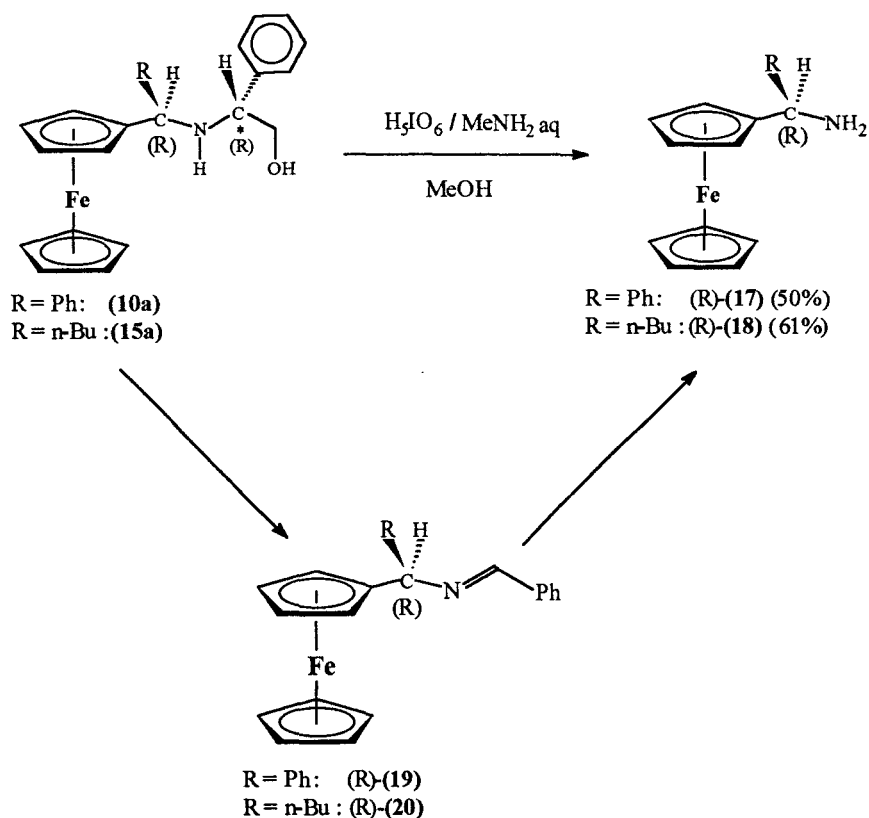


schéma 69

L'excès de méthylamine a pour rôle de piéger le formaldéhyde libéré au cours de la réaction.

En l'absence de méthylamine, le formaldéhyde peut réagir de manière compétitive avec l'aminoalcool et inhiber la formation de l'imine intermédiaire.

Dans ces conditions une oxazolidine stable est obtenue [52] (schéma 70).

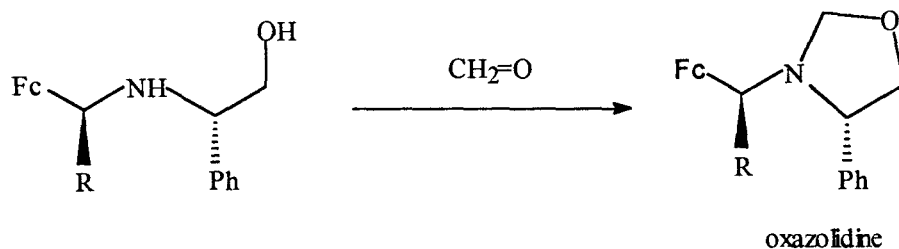


schéma 70

B - CONFIRMATION EXPERIMENTALE DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DES FERROCENYLALKYLAMINES CHIRALES :

La configuration absolue d'une substance organique énantiomériquement enrichie, voire énantiopure, est facilement déterminable par la mesure de son pouvoir rotatoire et la comparaison du signe correspondant avec celui :

-d'un énantiomère connu de la même substance préparée par une stratégie de synthèse différente

-de l'énantiomère connu d'une substance dérivée directement accessible à partir de la molécule chirale nouvellement élaborée par une transformation ne modifiant pas la configuration absolue de cette dernière.

1 - LA FERROCENYLBENZYLAMINE :

a) Données bibliographiques :

La N,N-diméthylferrocénylbenzylamine optiquement pure a été préparée en 1979 par Keiji Yamamoto et collaborateurs [53] selon le schéma 71.

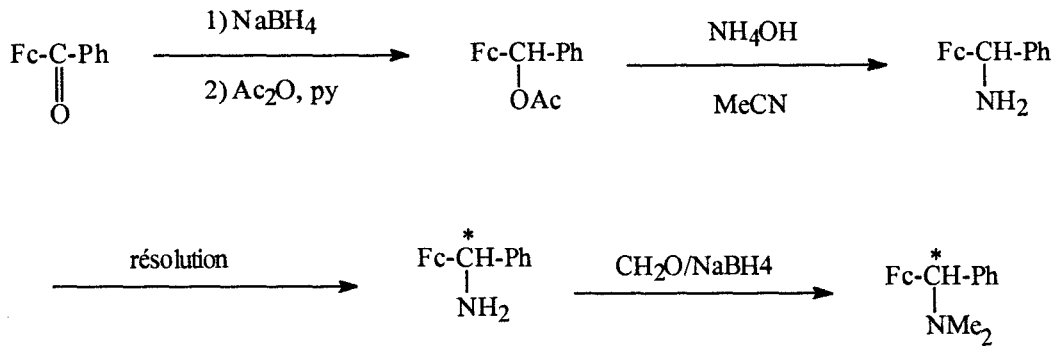


schéma 71

La résolution de l'amine primaire ferrocénique a été effectuée par cristallisation du dibenzoyltartrate de l'amine dans l'éthanol.

L'amine diméthylée optiquement active soumise au n-butyllithium et PPh_2Cl a conduit aux analogues arylés de la PPFA et de la BPPFA selon les procédures décrites par T. Hayashi et collaborateurs (schéma 72).

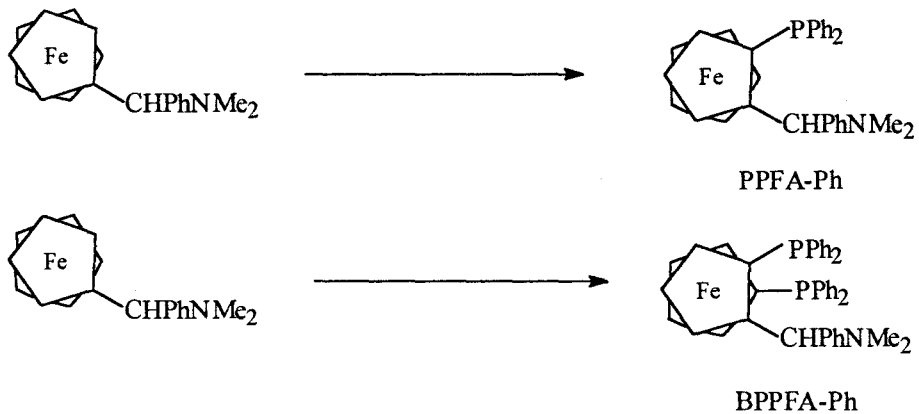


schéma 72

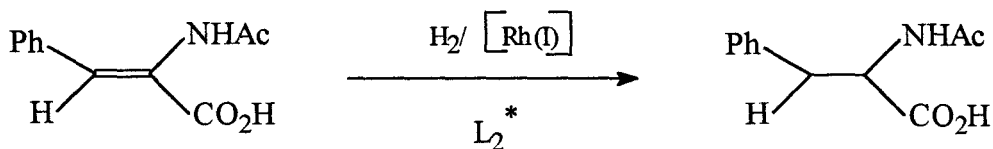
La configuration absolue (S) de la (-)-N,N-diméthylferrocénylbenzylamine a été établie par corrélation des spectres de dichroïsme circulaire des diphosphines ferrocéniques (S)-(R)-BPPFA et BPPFA-Ph, la chiralité planaire du diastéréoisomère phosphinylé majoritaire obtenu et la chiralité centrale de l'amine ferrocénique initiale étant étroitement liées.

Les ferrocénylphosphines PPFA-Ph et BPPFA-Ph ont été testées en hydrogénation asymétrique de l'acide acétamidocinnamique (Z) et acétamidoacrylique.

Elles ont donné des résultats peu encourageants (équation 1 et 2, tableau 16 et 17).

Cette étude n'a donc donné suite à aucune recherche ultérieure en catalyse asymétrique.

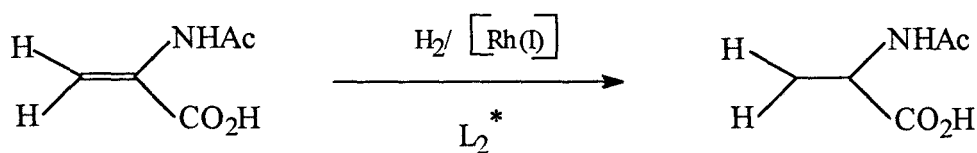
L'élaboration de ligands à chiralité planaire efficaces à partir de la N,N-diméthylferrocénylbenzylamine demeure donc un thème exploitable de la chimie organométallique.



équation 1

L_2^*	ee	configuration
(S)-(R) BPPFA	86	S
(S)-(R) BPPFA-Ph	52	S
(S)-(R) PPFA	67	R
(S)-(R) PPFA-Ph	34	R

tableau 16



équation 2

L_2^*	ee	configuration
(S)-(R) BPPFA	55	S
(S)-(R) BPPFA-Ph	45	S

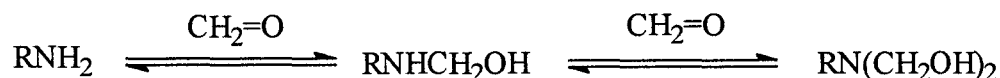
tableau 17

b) Exploitation des données bibliographiques : configuration absolue de la ferrocénylbenzylamine issue du clivage oxydant de (10a) :

La (-)-ferrocénylbenzylamine en présence du mélange formaldéhyde (37% aqueux)-borohydrure de sodium dans le méthanol donne la (-) N,N-diméthyl-ferrocényl-benzylamine avec 74% de rendement [53].

Le mécanisme proposé est le suivant [54] :

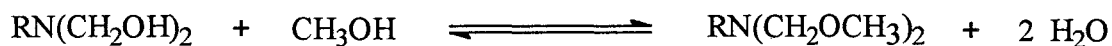
-l'action du formaldéhyde en solution aqueuse sur une amine primaire conduit à de nombreuses espèces en équilibre parmi lesquelles les bis(hydroxyméthyl)amines (équation 3)



équation 3

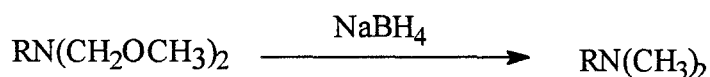
-les bis(hydroxyméthyl)amines sont en général instables mais ont pu être isolées dans quelques cas [55].

-en présence d'un excès de méthanol, ces carbinolamines conduisent aux éthers correspondants (équation 4).



équation 4

-l'action du borohydrure de sodium sur les bis(méthoxyméthyl)amines génère le dérivé N-diméthylaminé (équation 5).



équation 5

Cette réaction n'entraîne aucune modification de la configuration du carbone asymétrique de l'amine.

La configuration absolue de l'amine primaire lévogyre dont est issue la (-)-(S)-N,N-diméthylferrocényl-benzylamine est donc (S) (schéma 73).

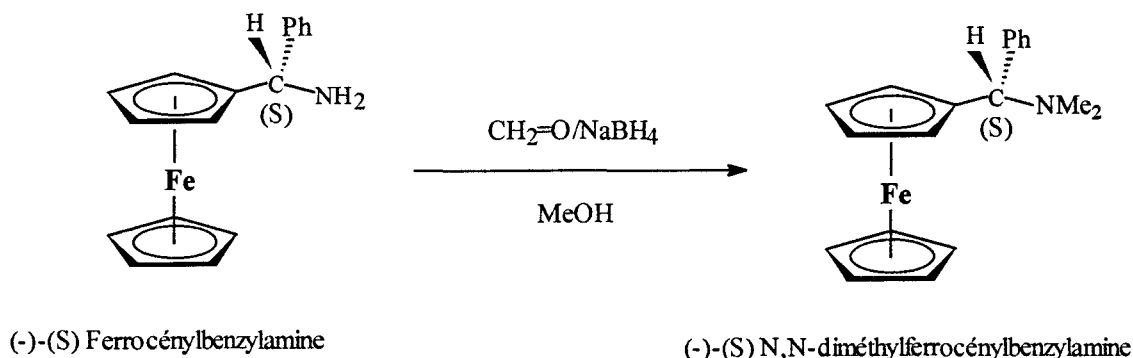


schéma 73

La ferrocénylbenzylamine du clivage du (R,R) (**10a**) ainsi que son homologue diméthylée, obtenue selon la procédure de Keiji et collaborateurs, sont toutes deux dextrogyres (tableau 18).

La configuration absolue des deux amines est (R).

Ce résultat expérimental est en accord avec les données de la littérature, la généralisation explicitée au chapitre III et l'étude mécanistique développée au chapitre IV, qui définissent une configuration (R) du carbone asymétrique créé lors de l'addition d'un organolithien sur l'aldimine ferrocénique du (R)-phénylglycinol.

Amines ferrocéniques	références	$[\alpha]_D$ (conc, solvant)	configurations
FcCHPhNMe ₂ (94% de pureté optique)	53	$[\alpha]_D^{25} = -106.9^\circ$ (C = 0.35 ; MeOH)	(S)
FcCHPhNH ₂ après résolution	56	$[\alpha]_D^{25} = -26.1^\circ$ (C = 0.504 ; MeOH)	(S)
FcCHPhNH ₂ après clivage de (10a)	/	$[\alpha]_D^{20} = +22.6^\circ$ (C = 0.50 ; MeOH)	(R)
FcCHPhNMe ₂ après clivage de (10a)	/	$[\alpha]_D^{20} = +98.2^\circ$ (C = 0.35 ; MeOH)	(R)

tableau 18

2) LA FERROCENYL-1-PENTYLAMINE :

a) Données bibliographiques :

En 1996, alors que nos travaux étaient déjà bien avancés, T. Hayashi et collaborateurs ont publié la réduction asymétrique de la ferrocényl-1-pentanone à l'aide d'un agent réducteur chiral (oxazaborolidine-borane) donnant accès au ferrocényl-(1R)-pentanol (ee = 90%) avec 80% de rendement (schéma 74) [48].

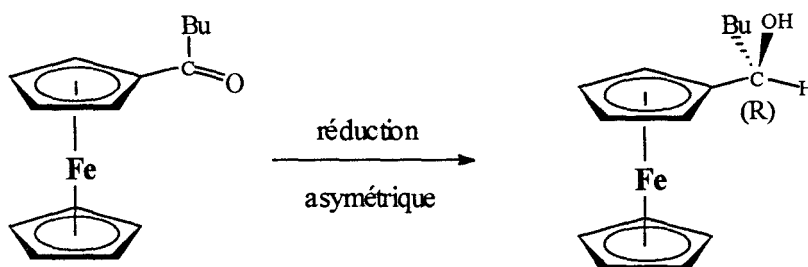


schéma 74

L'alcool ferrocénique chiral a conduit à la N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-pentylamine par acétylation de l'alcool et substitution nucléophile (avec rétention de configuration) par la diméthylamine sur l'acétate correspondant (schéma 75).

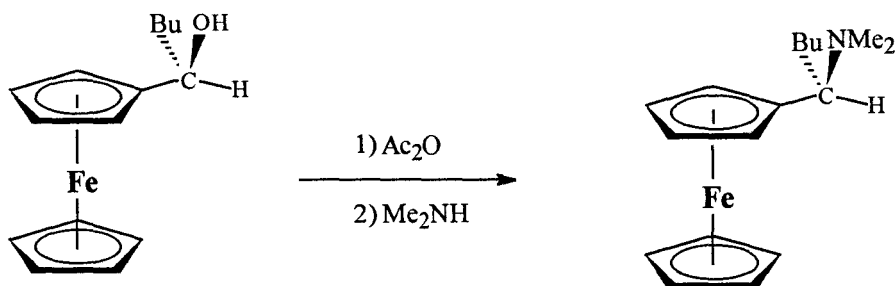


schéma 75

Aucune application catalytique de ligands élaborés au départ de cette amine n'a encore été publiée (la (R)-(S) BPPFA-Bu a déjà été synthétisée).

b) Synthèse de la N,N-diméthyl-ferrocényl-1-pentylamine : configuration absolue de la ferrocényl-1-pentylamine (18) issue du clivage de (15a) :

La ferrocényl-1-pentylamine (**18**) issu du clivage de l'aminoalcool ferrocénique (**15a**) est diméthylée par réaction avec le mélange méthanal / NaBH₄ dans le méthanol pendant une nuit à température ambiante.

La N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-pentylamine (**21**) est obtenu avec un rendement de 67% (schéma 76).

La mesure du pouvoir rotatoire de cette amine confirme, par comparaison avec celui donné par T. Hayashi, la configuration (R) attendue (tableau 19).

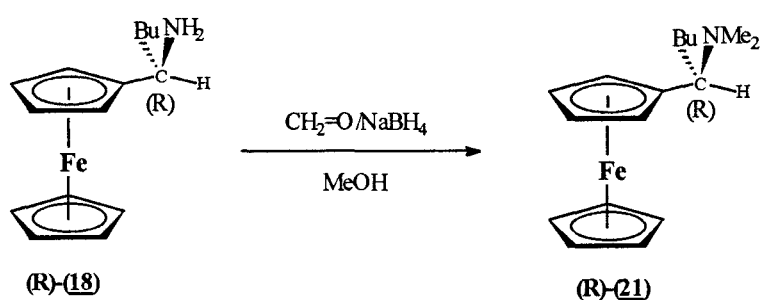


schéma 76

N,N-diméthylferrocényl-1-pentylamine	$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1.3 ; Benzène)	configurations
Amine obtenue par T. Hayashi (ee = 90%)	- 18°	(R)
Amine obtenue après clivage	- 18°	(R)

tableau 19

C - PURETE OPTIQUE DES FERROCENYLALKYLAMINES CHIRALES :

1 - METHODE EMPLOYEE :

Le traitement de l'amine ferrocénique (R)-(**17**) ou (R)-(**18**) optiquement active par un énantiomère pur d'un chlorure d'acide chiral R*COCl conduit à une amide sous la forme d'un

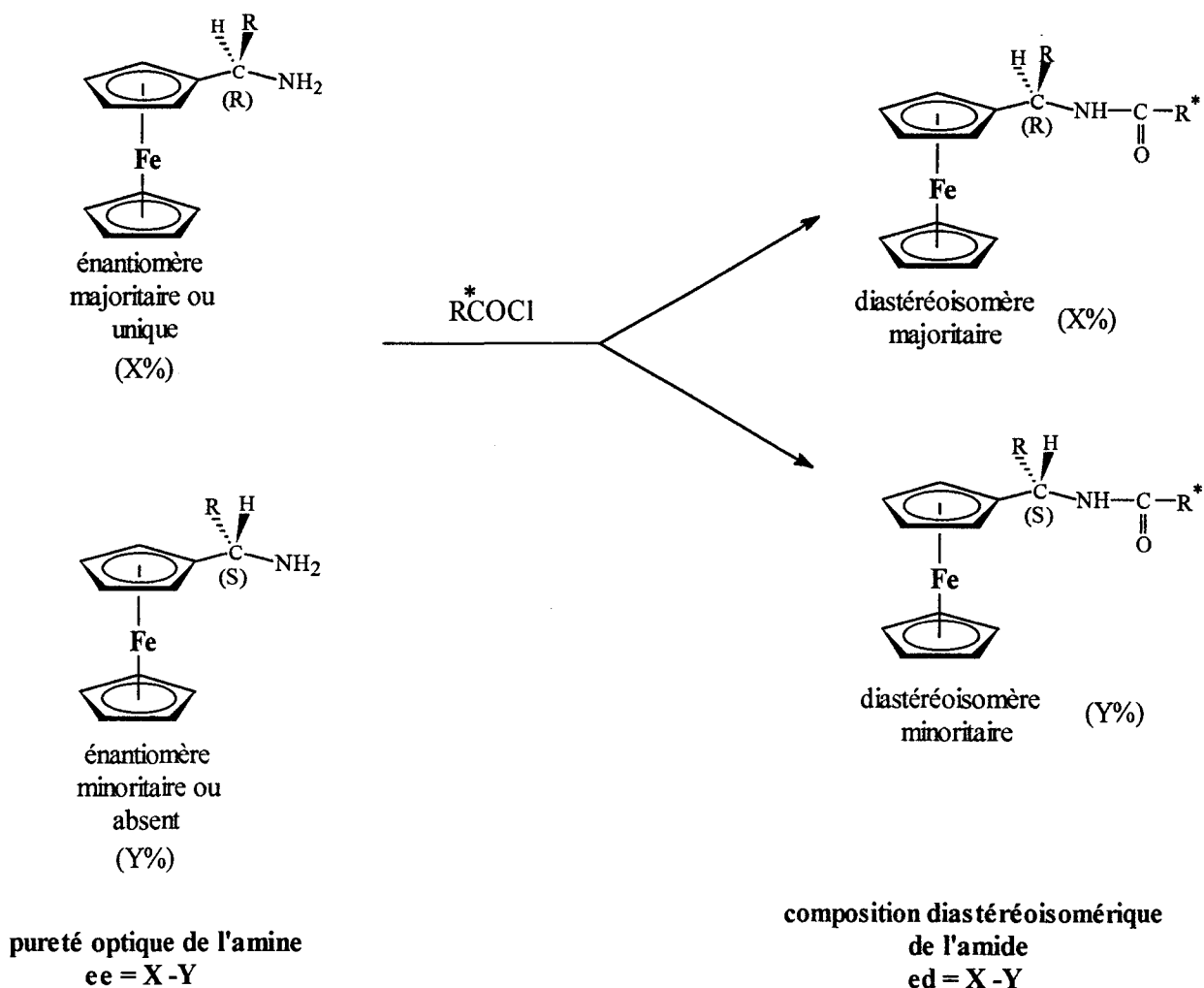
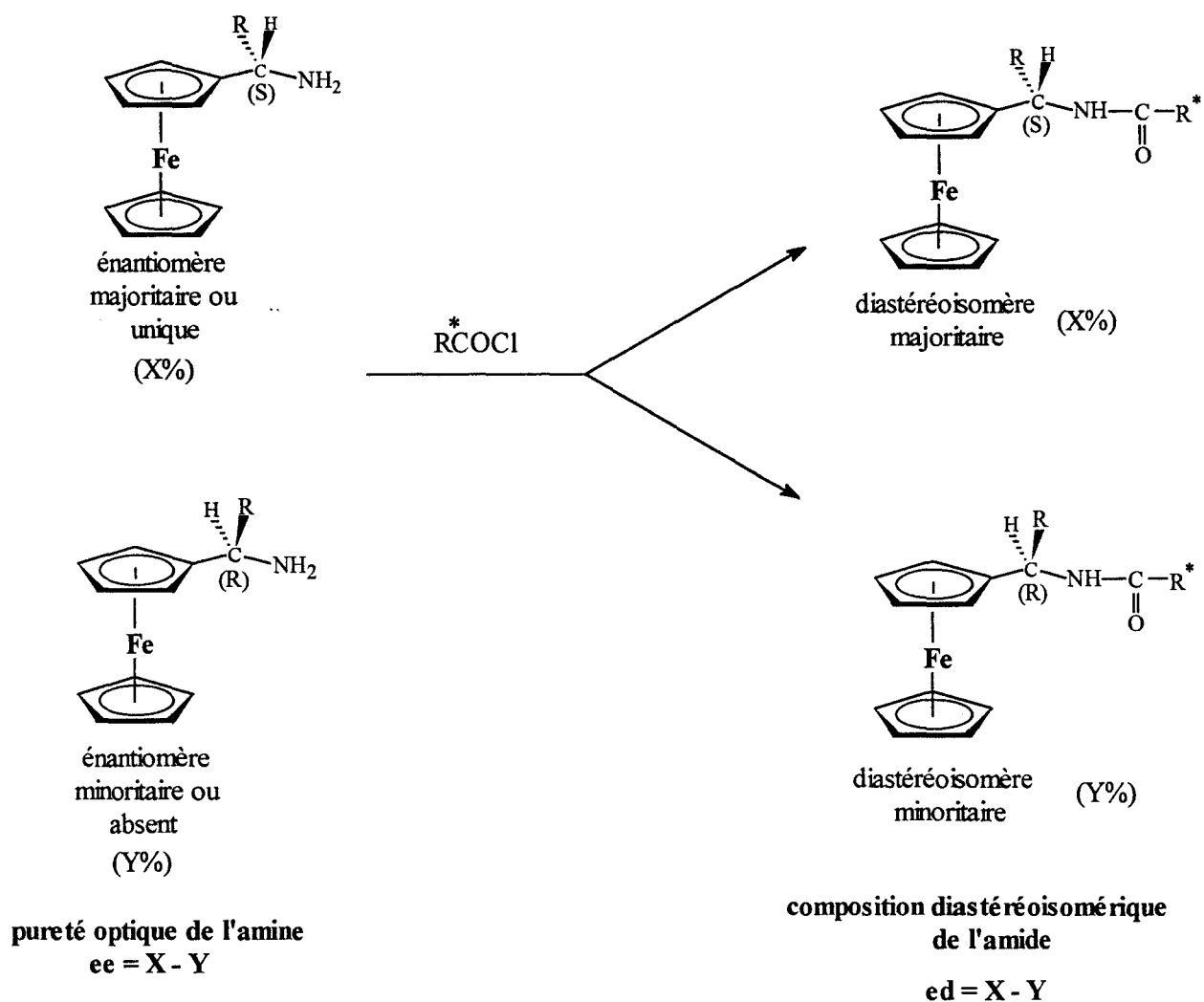


schéma 77

Certains groupements chimiques donnent des signaux RMN de déplacements chimiques différents d'un diastéréoisomère à l'autre, et sont responsables de signaux "contaminants" lorsque les deux diastéréoisomères sont présents dans le même spectre.

La détermination de la composition de chaque mélange d'amides par RMN ^1H implique une méthode d'identification précise de tels signaux.

Le produit de réaction au départ de l'amine (S)-(17) ou (S)-(18) issue du (S)-phénylglycinol selon la même synthèse énantiosélective conduit au mélange des deux même amides diastéréoisomères avec une composition inversée (schéma 78).



La comparaison des spectres des deux mélanges d'amides diastéréoisomères issus respectivement des énantiomères (R) et (S) de l'amine ferrocénique, et le rapport des intégrations des signaux diastéréoisomériques, donne la pureté optique de l'amine ferrocénique de départ.

2 - PURETE OPTIQUE DE LA FERROCENYLBENZYLAMINE (R)-(17) :

a) Synthèse de l'amide :

La ferrocénylbenzylamine (**17**) réagit avec le chlorure de camphanyl dans le dichlorométhane à température ambiante en présence de soude et conduit à la N-(ferrocénylbenzyl)-camphanamide (**22**) sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 89% (schéma 79).

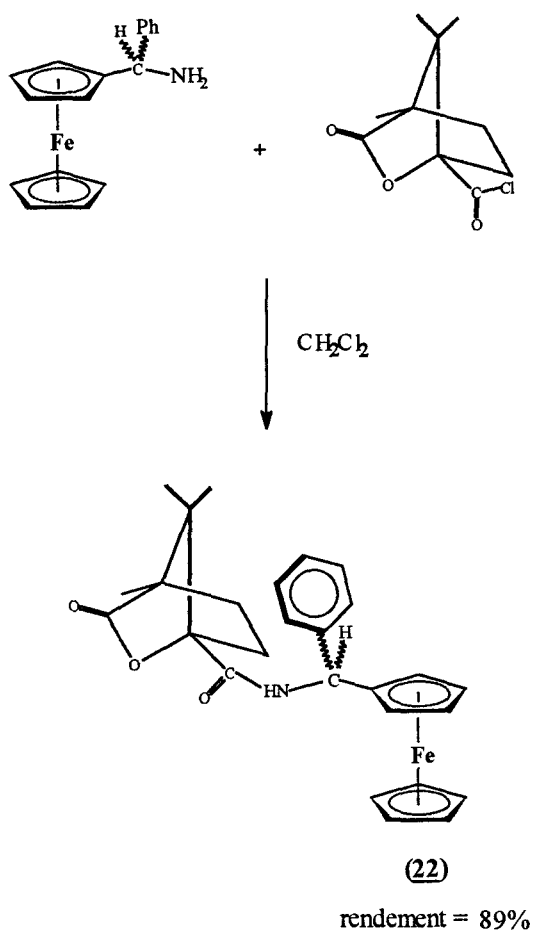


schéma 79

b) Pureté énantiomérique de l'amine :

Le phénylglycinol optiquement pur ($ee > 99\%$) de configuration (R) permet l'accès à la ferrocénylbenzylamine (R)-**(17)** énantiomériquement enrichie ou énantiopure selon la procédure décrite par le schéma 80.

Cette procédure appliquée au départ du (S)-phénylglycinol optiquement pur conduit à l'amine (S)-**(17)** avec la même pureté optique (schéma 80).

(R)-**(17)** réagit avec le chlorure de (1S)-camphanyle et donne l'amide **(22)**-(R,S) diastéréoisomériquement pure ou enrichie.

(S)-**(17)** se condense sur ce même chlorure d'acide et génère le diastéréoisomère **(22)**-(S,S) majoritaire ou unique.

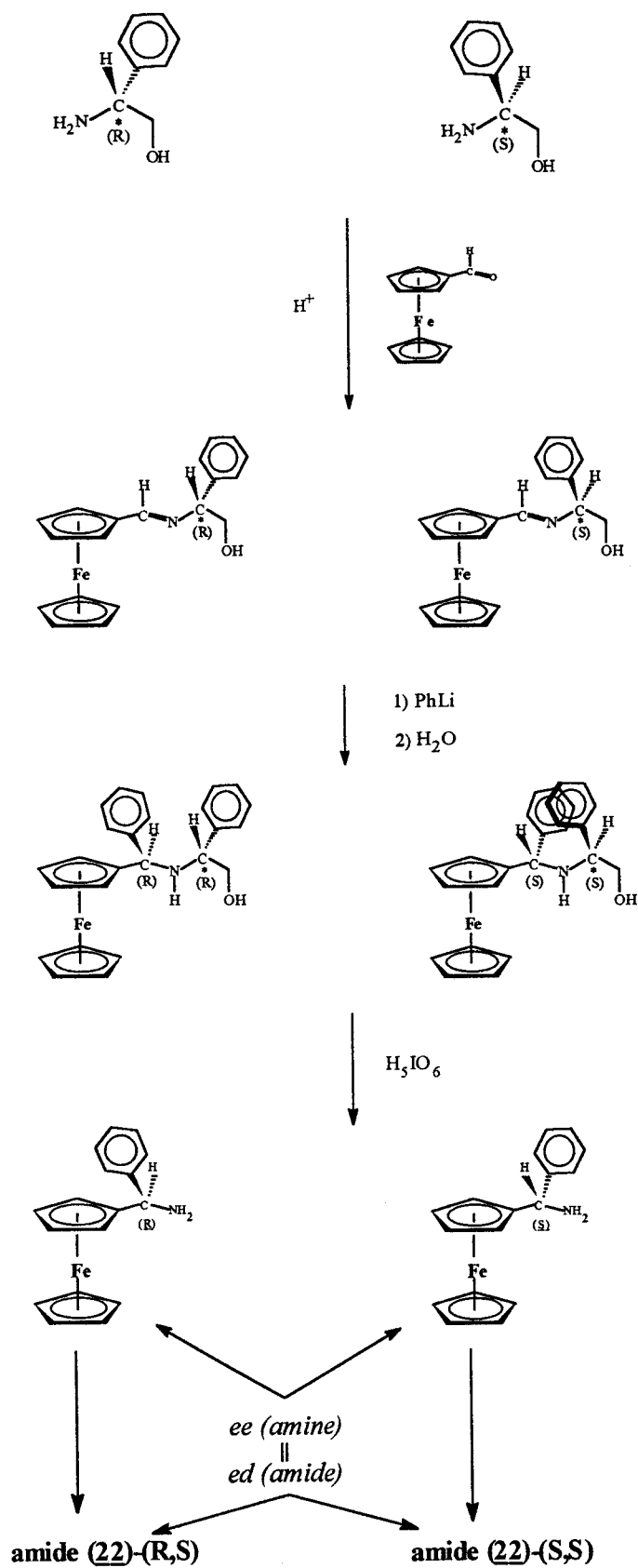


schéma 80

La comparaison des spectres des deux amides diastéréoisomères révèle une contamination de l'amide (22)-(R,S) par l'amide (S,S)-(22) et réciproquement.

La différence de déplacement chimique des signaux RMN correspondant à deux des protons du cycle ferrocénique substitué est suffisamment importante pour déterminer la proportion relative de chaque diastéréoisomère dans les deux mélanges (Tableau 20)

Cette composition énantiomérique de la ferrocényl-(1R)-benzylamine chirale obtenue à partir du (R)-phénylglycinol est donc de 86%.

configuration de l'énantiomère majoritaire de l'amine	signaux RMN ¹ H observé de l'amide (22)-(R,S)	signaux RMN ¹ H observé de l'amide (22)-(S,S)	% diast. de l'amide (unlike/like)	ee de l'amine
(R)	m (1H) à 3.98 ppm m (1H) à 3.91 ppm	m à 4.09 ppm m à 4.02 ppm	93/7	86%
(S)	m à 3.98 ppm m à 3.91 ppm	m (1H) à 4.09 ppm m (1H) à 4.02 ppm	7/93	86%

tableau 20

3 - PURETE OPTIQUE DE LA FERROCENYL-(1R)-PENTYLAMINE (R)-(18) :

a) Synthèse de l'amide :

La condensation de la ferrocényl-1-pentylamine (18) sur le chlorure du (R)- α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétyle (ee = 98%) ou réactif de Mosher [57], conduit à la N-(ferrocényl-1-pentyl)-(R)- α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétamide (23) avec un rendement de 95% (schéma 81).

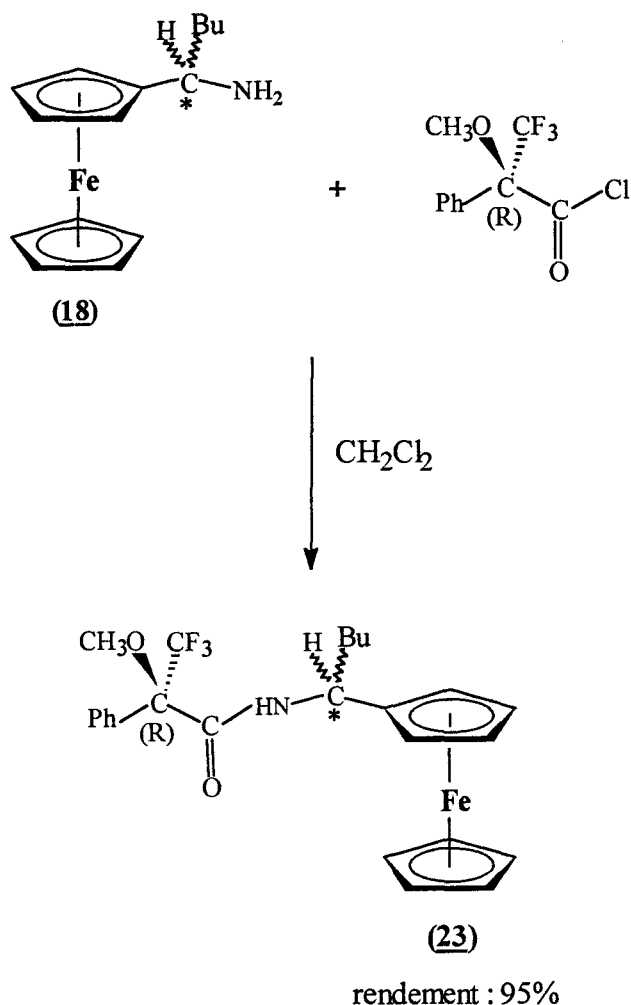


schéma 81

b) Pureté énantiomérique de l'amine :

L'étude spectrale comparative RMN ¹H de l'amide (23)-(R,R) et (23)-(S,R) diastéréoisomériquement enrichies, issues de la condensation des amines respectives optiquement actives (R)-(18) et (S)-(18), révèle une différence de déplacement chimique pour le méthyle du groupe méthoxy.

La variation de déplacement chimique est suffisamment importante pour que la détermination de la composition diastéréoisomérique des deux mélanges d'amides soit possible.

La pureté optique de la ferrocényl-(1R)-pentylamine correspondante s'élève donc à 90% (schéma 82, tableau 21).

Ce résultat est en accord avec la valeur du pouvoir rotatoire dont la mesure a précédemment été donnée et est identique à la valeur obtenue par T. Hayashi pour la N,N-diméthyl-ferrocényl-(1R)-pentylamine ayant une pureté optique de 90%.

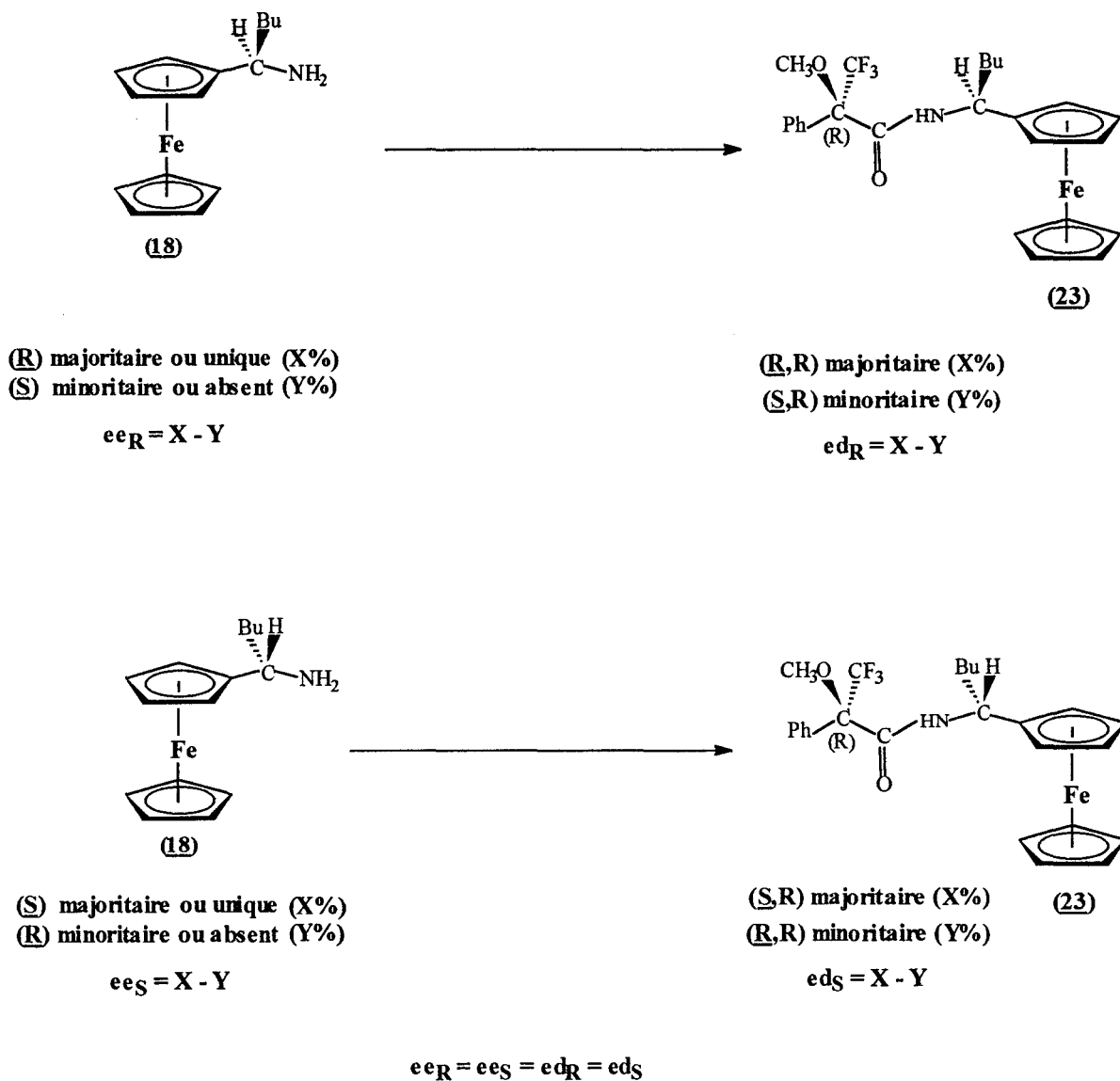


schéma 82

configuration de l'énantiomère majoritaire de l'amine	signal RMN ^1H du CH_3O de l'amide (23)-(R,R)	signal RMN ^1H du CH_3O de l'amide (23)-(S,R)	% diast. de l'amide (like/unlike)	ee de l'amine (%)
(R)	m (3H) à 3.50 ppm	m à 3.41 ppm	95 / 5	90
(S)	m à 3.50 ppm	m (3H) à 3.41 ppm	5 / 95	90

tableau 21

III - SYNTHÈSE ASYMETRIQUE AU DEPART DU (S)-VALINOL :

A - CLIVAGE DES AMINOALCOOLS :

Le clivage oxydant par l'acide périodique dans le méthanol à température ambiante en présence d'un large excès de méthylamine aqueuse dissociée (**9a**) et (**12a**) en ferrocénybenzylamine (**17**) et ferrocényl-1-pentylamine (**18**) de configuration (S) (schéma 83).

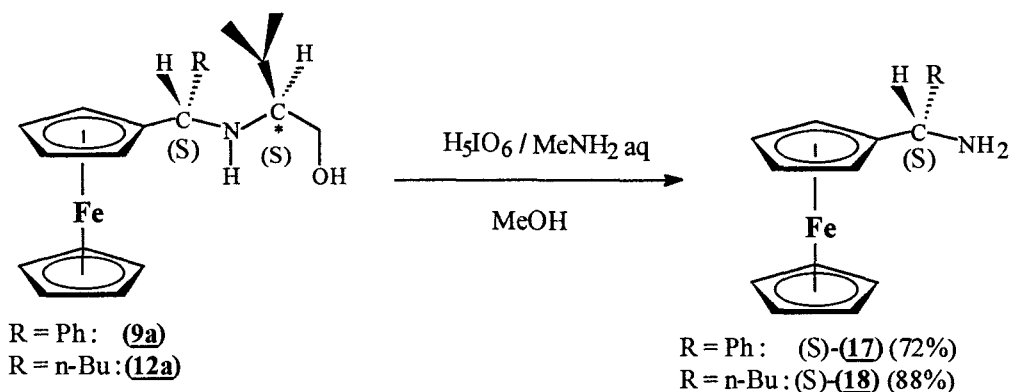


schéma 83

Aucune imine intermédiaire résiduelle est présente ; celle-ci est totalement hydrolysée dans les conditions de réaction.

La ferrocénylbenzylamine est obtenue avec un rendement de 72%, La ferrocényl-1-pentylamine avec un rendement de 88%.

B - CONFIGURATION ABSOLUE DES FERROCENYL-ALKYLAMINES CHIRALES :

1 - LA FERROCENYLBENZYLAMINE :

La ferrocénylbenzylamine issue du clivage de (**9a**) est lévogyre (tableau 22).

La configuration du carbone asymétrique est donc (S).

Le signe du pouvoir rotatoire corrobore les configurations (S,S) du diastéréoisomère **1** obtenu lors de l'addition d'un organolithien sur l'aldimine (S)-(**1**).

ferrocényl- -benzylamine	références	pouvoirs rotatoires	configurations
optiquement pure	56	$[\alpha]_D^{25} = -26.1^\circ$ (0.50 ; MeOH)	(S)
issue du clivage	/	$[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (0.50 ; MeOH)	(S)

tableau 22

2 - LA FERROCENYL-1-PENTYLAMINE :

La réaction de diméthylation des amines ferrocéniques ne modifie pas la configuration du carbone asymétrique.

Les pouvoirs rotatoires de la N,N-diméthylferrocényl-(1R)-pentylamine et de l'amine primaire correspondante sont connus.

La mesure du pouvoir rotatoire de la ferrocényl-1-pentylamine issue du clivage de **(12a)** confirme la configuration absolue (S) attendue pour cette amine (tableau 23).

amines ferrocéniques	pouvoirs rotatoires
N,N-diméthylferrocényl-(1R)-pentylamine	-18° (1.3 ; benzène)
ferrocényl-(1R)-pentylamine (ee = 90%)	-27.4° (1.14 ; CHCl ₃)
ferrocényl-1-pentylamine issue du clivage de (12a)	+25° (1.08 ; CHCl ₃)

tableau 23

C - PURETE OPTIQUE DES FERROCENYLALKYLAMINES CHIRALES :

1 - LA FERROCENYLBENZYLAMINE (S)-(17) :

La ferrocénylbenzylamine (S)-**(17)** énantiomériquement enrichie ou pure est condensée sur le chlorure de (1S)-camphanyl (ee = 99%) (schéma 85).

Aucune contamination du diastéréoisomère **l** de l'amide par le diastéréoisomère **u** est constatée (tableau 24).

La ferrocénylbenzylamine (S)-**(17)** issu du (S)-valinol est donc énantio pure (ee > 98%).

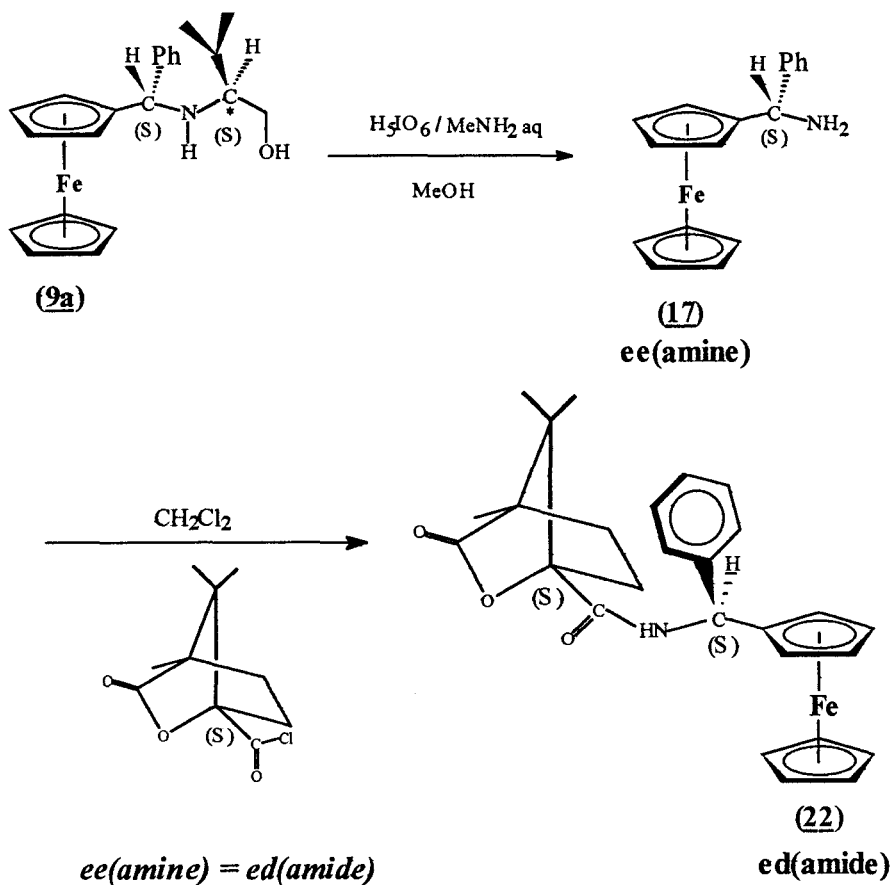


schéma 85

signaux RMN ^1H de l'amide 22-(S,S)	4.02 ppm
δ (C_5H_4)	4.09 ppm
signaux RMN ^1H de l'amide 22-(R,S)	3.91 ppm
δ (C_5H_4)	3.98 ppm
signaux RMN ^1H observé	4.02 ppm
δ (C_5H_4)	4.09 ppm
% diast. (S,S) / (R,S)	> 99 / < 1
<i>ee</i> (amine)	> 98%

tableau 24

Conséquence:

L'addition du phényllithium sur l'aldimine (S)-(1) conduit exclusivement à l'aminoalcool ferrocénique (S,S)-(2) (*ed* > 98%).

2 - LA FERROCENYL-(1S)-PENTYLAMINE (S)-(18) :

La ferrocényl-1-pentylamine (S)-(18) optiquement active est condensée sur le chlorure du (R)- α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétyle (ee = 98%) et conduit à l'amide (S,R)-(23) unique (ed₂ > 98%) (tableau 25, schéma 86).

L'amine correspondante est donc énantio pure (ee > 98%).

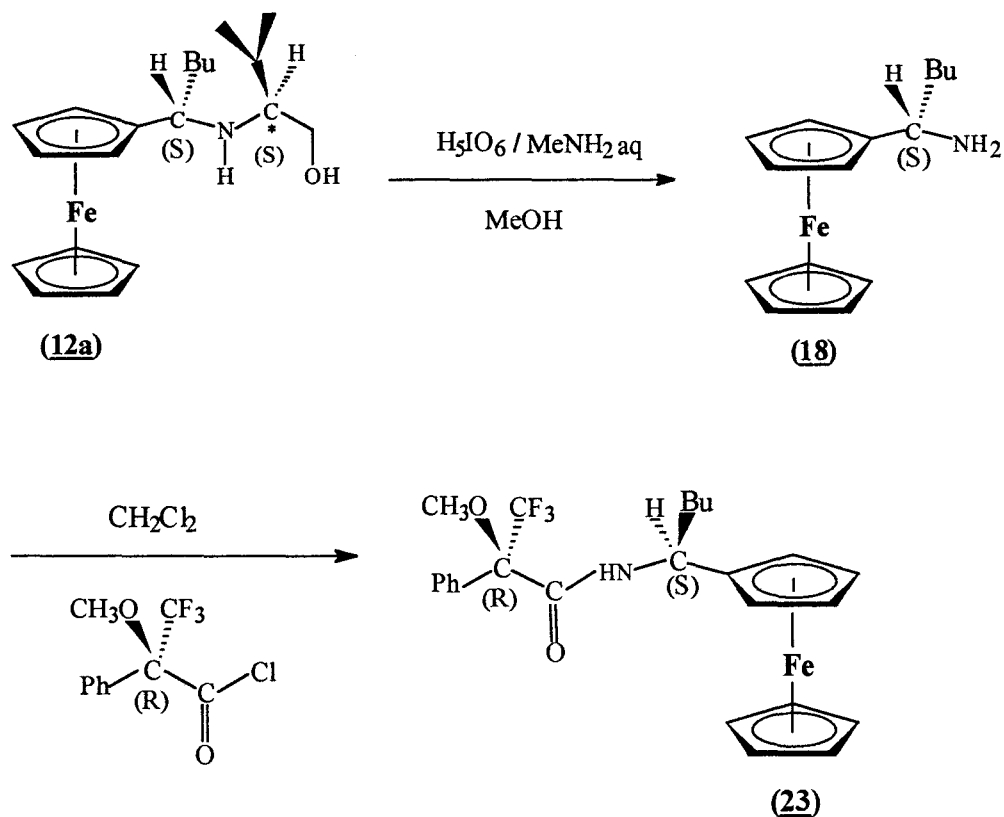


schéma 86

signaux RMN ¹ H de l'amide (23)-(S,R) δ (CH ₃ O)	3.41 ppm
signaux RMN ¹ H de l'amide (23)-(R,R) δ (CH ₃ O)	3.50 ppm
signaux observés δ (CH ₃ O)	d (3H) à 3.41 ppm d à 3.50 (contaminant)
% diast. observé (unlike/like)	99 / 1
% diast. réel (unlike/like)	> 99 / < 1
ee (amine)	> 98%

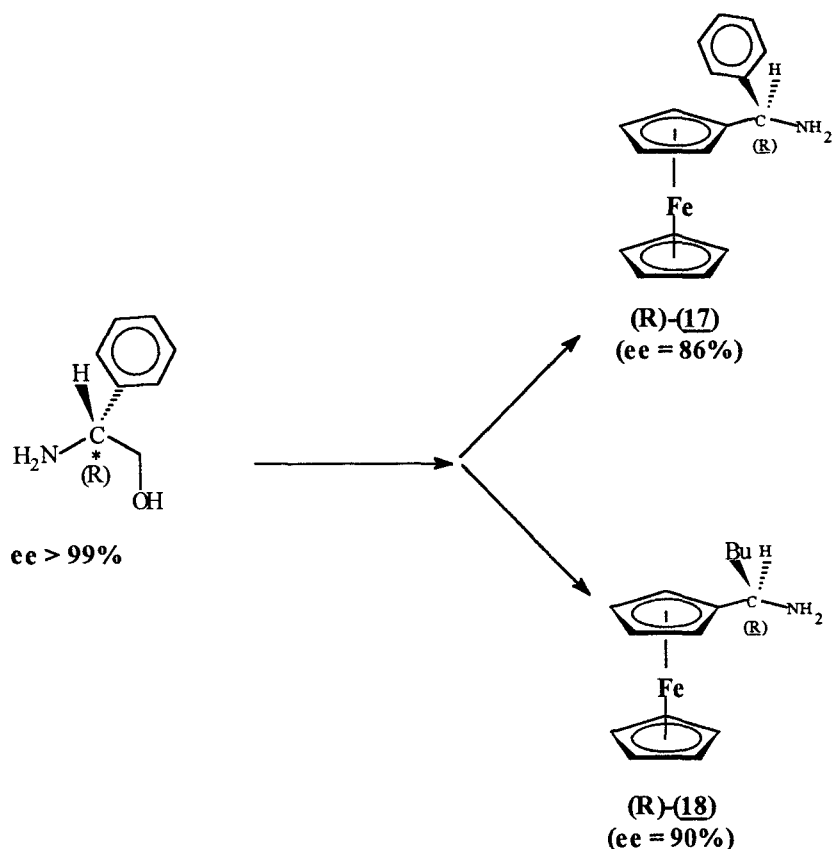
tableau 25

IV - EVOLUTION DE LA PURETE OPTIQUE DES INTERMEDIAIRES AU COURS DE LA SYNTHESE

A - BILAN :

Les ferrocénylalkylamines sont le résultat de l'addition d'organolithiens encombrés (n-BuLi et PhLi) sur les aldimines (S)-(1) et (R)-(3) issues respectivement du (S)-valinol et du (R)-phénylglycinol optiquement purs et clivage de l'aminoalcool ferrocénique obtenu libérant le nouveau centre asymétrique créé.

La (R) ferrocénylbenzylamine (ee = 90%) et la (R)-ferrocényl-1-pentylamine (ee = 86%) sont générés à partir du (R)-phénylglycinol optiquement pur (ee = 99%) (schéma 86).



La (S)-ferrocénylbenzylamine et la (S)-ferrocényl-1-pentylamine énantio-pures (ee > 98%) proviennent du (S)-valinol optiquement pur (ee > 99%) (schéma 87).

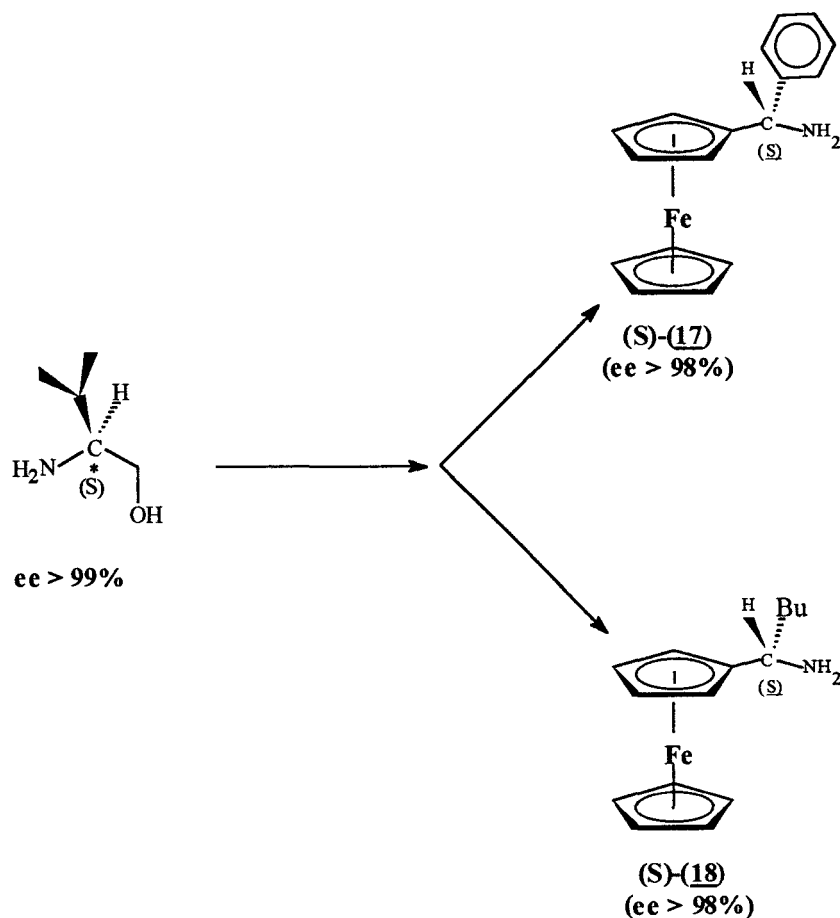


schéma 87

Une racémisation partielle a donc lieu par la voie de synthèse appliquée au départ du (R)-phénylglycinol.

B - ORIGINE DE LA RACEMISATION :

Le site chiral où s'opère la racémisation, l'étape au cours de laquelle elle se déroule, la proportion et la nature de l'intermédiaire assujetti à ce phénomène indésirable, sont autant de questions qui ont suscité notre intérêt et conduit au raisonnement suivant :

1 - SUR QUEL SITE CHIRAL ?

La stratégie de synthèse étant la même au départ de chaque aminoalcool, les résultats énantiomériques obtenus sont étroitement liés à la nature de l' aminoalcool employé.

Le site de racémisation est le carbone asymétrique de l' aminoalcool (le (R)-phénylglycinol).

2 - AU COURS DE QUELLE ETAPE ?

La synthèse asymétrique des amines ferrocéniques comporte 3 étapes (schéma 88) :

- 1) une étape de condensation de l'aldéhyde ferrocénique sur le (R)-phénylglycinol
- 2) une étape d'alkylation diastéréosélective des aldimines
- 3) une étape de clivage

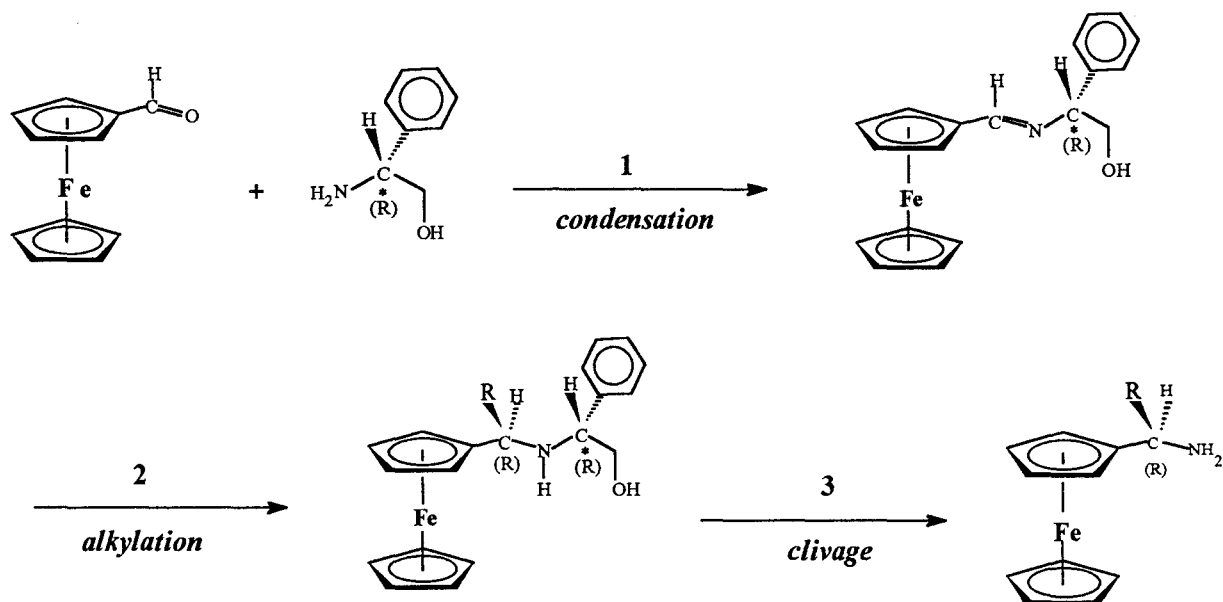


schéma 88

L'étape de condensation n'est pas racémisante (cf chapitre II).

Le clivage d'aminoalcools élaborés à partir du (S)-valinol ou du (R)-phénylglycinol optiquement pur, s'effectue sans perte de pureté optique [52] (si cela était le cas, ce phénomène serait observé pour les deux séries d'aminoalcools ferrocéniques).

En conséquence, la racémisation intervient lors de l'étape d'alkylation.

3 - PAR QUEL MECANISME ?

La différence de structure des auxiliaires chiraux utilisés est responsable de la différence de pureté optique observée.

Le centre chiral du (R)-phénylglycinol est un carbone benzylique.

Le proton porté par ce centre possède donc une faible mobilité et peut être arraché par une base forte, en l'occurrence un organolithien.

Cette déprotonation sera alors suivie d'un retour racémisant au produit initial par attaque d'un proton mobile (OH, NH) par le carbanion généré.

4 - SUR QUEL INTERMEDIAIRE DE SYNTHÈSE ?

L'étape d'alkylation donne naissance à un aminoalcool à partir d'une aldimine ; Ces deux intermédiaires sont susceptibles de subir la racémisation.

a) Racémisation de l' aminoalcool ferrocénique :

1) Au niveau du carbone asymétrique benzylique (de l'auxiliaire chiral) :

La racémisation de l' aminoalcool ferrocénique au niveau du stéréocentre conduit au diastéréoisomère unlike (R,S) à partir du diastéréoisomère like (R,R) initialement formé.

Le diastéréoisomère **u** n'est pas obtenu lors de l'addition du n-BuLi ; ce phénomène n'a donc pas lieu pendant cette réaction (malgré la présence du n-BuLi en excès (4 équivalents)).

Pour l'alkylation par le PhLi, rien ne permet d'exclure l'existence de ce phénomène (excès de PhLi (5équivalents)) qui pourrait être responsable de l'excès diastéréoisomérique observé (ed = 96%).

Dans tous les cas, la racémisation du carbone asymétrique inducteur sur l' aminoalcool formé n'est pas responsable de la perte de pureté optique de l'amine (schéma 89).

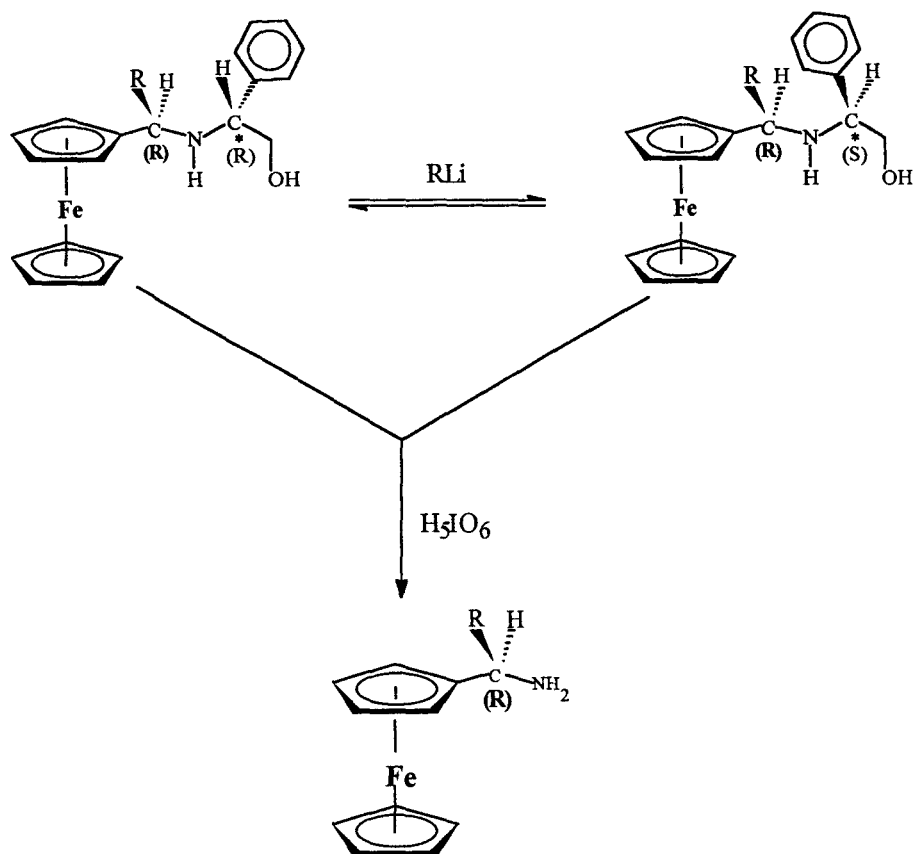


schéma 89

2) Au niveau du centre chiral benzylique α -ferrocénique créé (cas du PhLi) ?

Ce processus, si il existe, peut avoir lieu en même temps ou indépendamment de la racémisation du centre chiral inducteur et conduit aux diastéréoisomères (S,R) et (S,S) à partir du diastéréoisomère like (R,R) initialement formé ; l'amine (S) sera obtenue après clivage et la perte de pureté optique sera commune au départ des deux aminoalcools naturels.

L'expérience démontre le contraire.

En conséquence, la position benzylique chirale créée, dans les conditions de réaction définies (excès d'organolithien, reflux du THF, temps < 7 heures), n'est pas assujettie à une épimérisation.

En résumé, la racémisation partielle du carbone asymétrique inducteur sur l' aminoalcool formé peut être envisagée dans le cas de l'addition du phényllithium mais n'est en aucun cas responsable du degré d'enrichissement énantiomérique des amines ferrocéniques.

b) Racémisation au niveau du stéréocentre inducteur de l'aldimine (R)-(3) :

La perte de pureté optique au niveau de l'aldimine (R)-(3) est à l'origine de la perte de pureté optique des amines ferrocéniques (schéma 90).

L'addition de l'organolithien sur l'aldimine s'accompagne d'une racémisation du carbone asymétrique sur une petite quantité (mesurable) d'imine.

Les deux formes énantiomériques du diastéréoisomère like, dont la quantité globale est équivalente à celle de l'imine racémique sont obtenues lors de l'attaque du carbone prochiral.

Après clivage, les 2 énantiomères de l'amine ferrocénique sont formés.

10% d'aldimine (R)-(3) subit une racémisation du carbone asymétrique inducteur lors de l'addition du n-BuLi.

La pureté optique de l'aminoalcool (15a) est donc de 90%.

(9a) et (12a) sont énantiopurs.

D'une manière générale, l'enrichissement énantiomérique de l'amine et de l'aminoalcool ferrocénique qui lui a donné naissance sont identiques lorsque ce dernier est diastéréoisomériquement pur.

Dans ce cas précis, la pureté optique des aminoalcools est donc facilement accessible ($ee_1 = ee_2$) (schéma 90).

5 - PAR QUELS INTERMÉDIAIRES RÉACTIONNELS ?

La déprotonation du carbone chiral de l'aldimine génère un carbanion benzylique (schéma 91).

La conjugaison de la charge négative avec le groupe imino conduit par délocalisation à un carbanion α -ferrocénique stabilisé avec une faible contribution par le cycle de l'unité ferrocénique (schéma 91).

La délocalisation de la charge négative par le cycle aromatique est déterminante dans la stabilisation du carbanion (ce dernier ne se forme pas avec le groupement isopropyle).

Le retour rapide de la charge négative ou l'interconversion du carbanion benzylique conduit à l'aldimine (3) racémique (schéma 92).

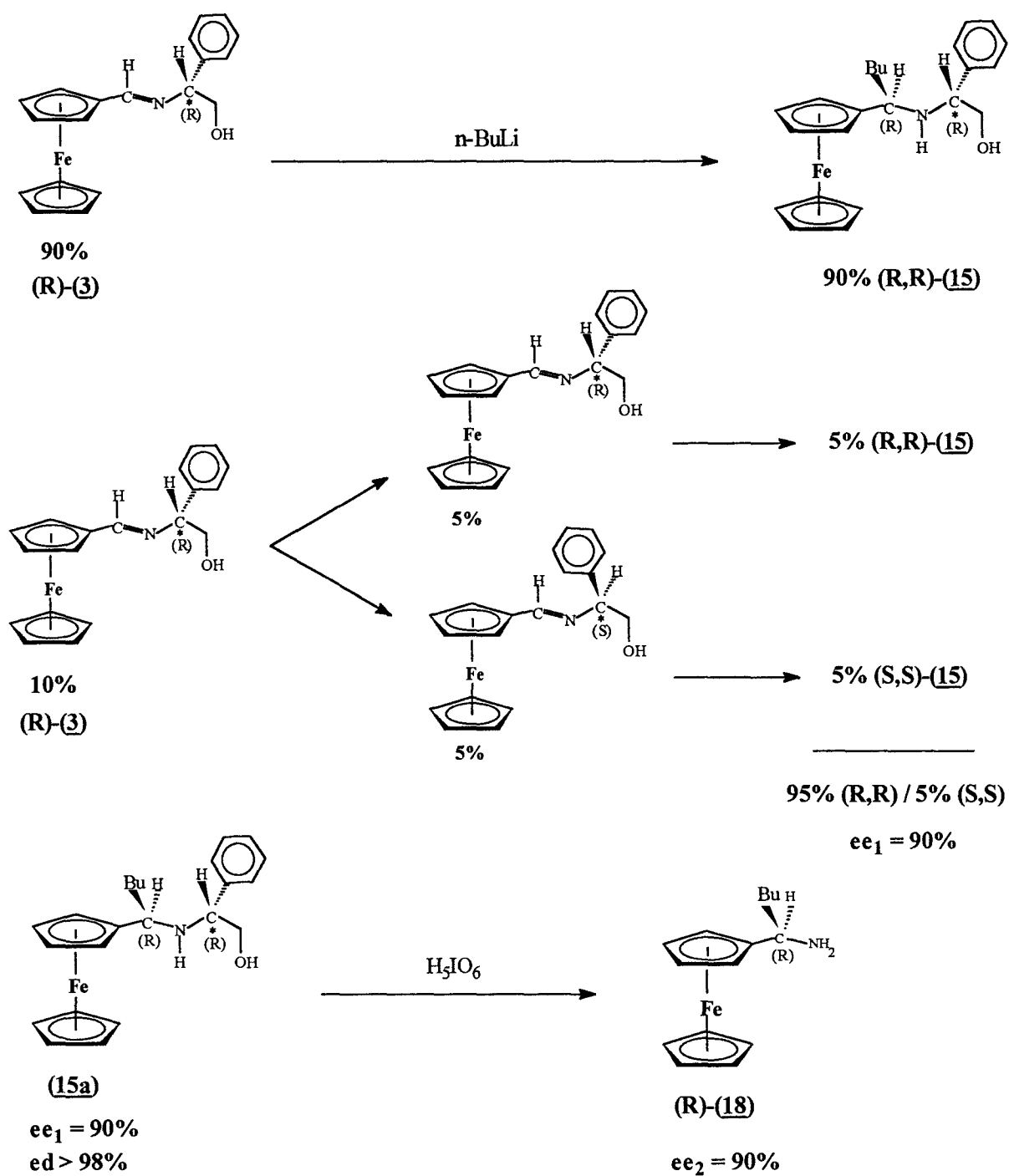


schéma 90

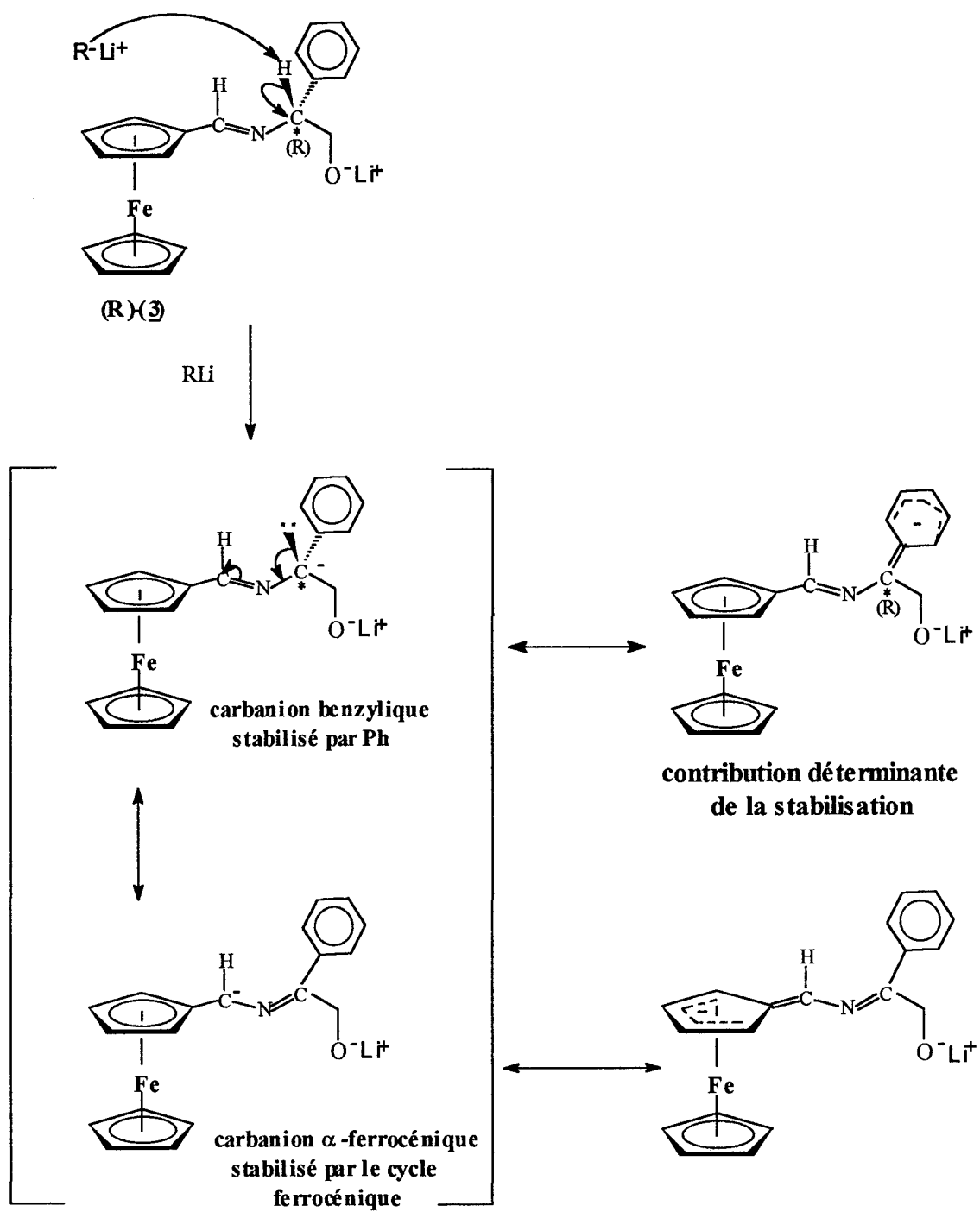


schéma 91

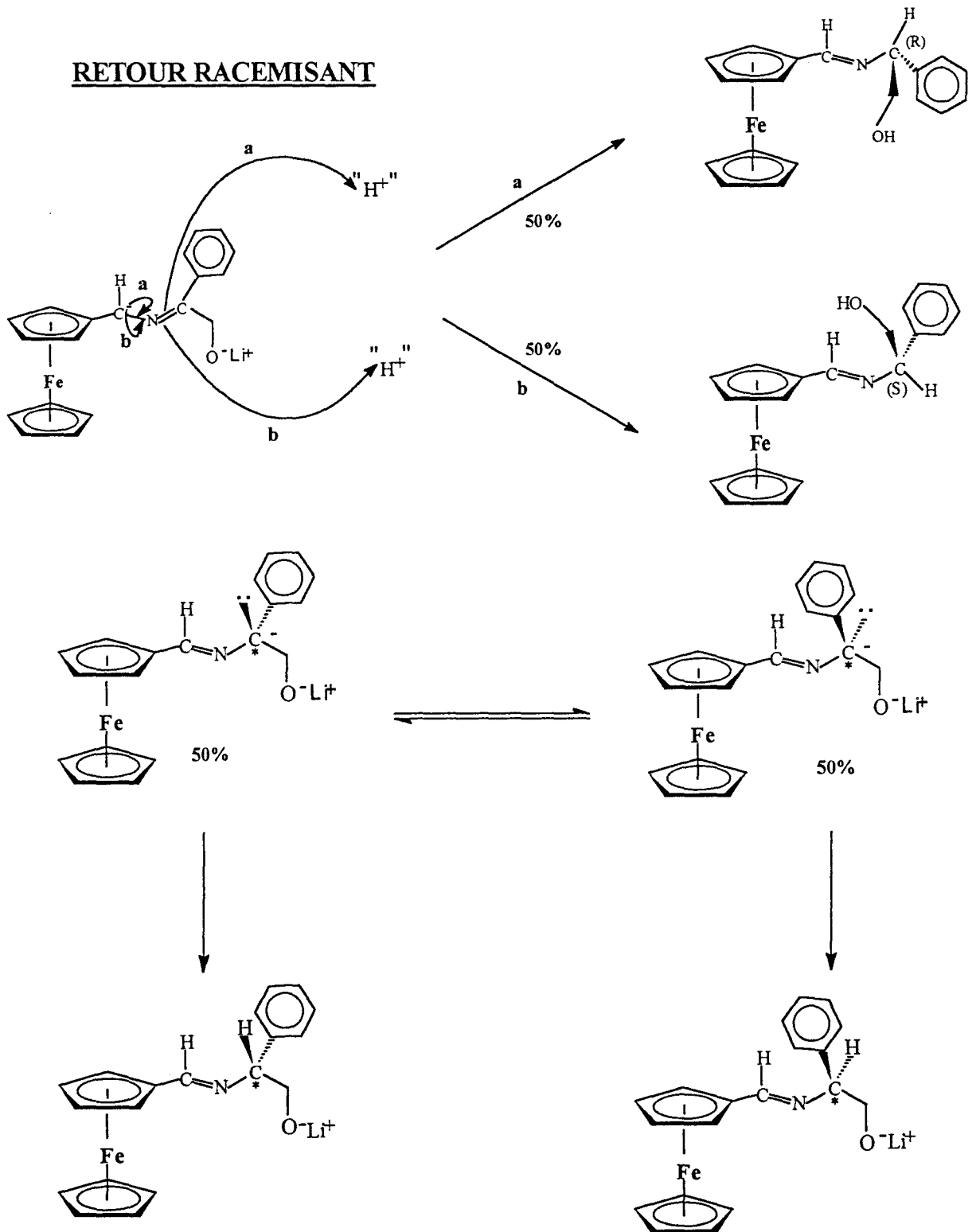
RETOUR RACEMISANT

schéma 92

CONCLUSION :

L'étude réalisée dans ce dernier chapitre permet de définir la voie de synthèse asymétrique la plus efficace permettant d'accéder aux ferrocénylalkylamines chirales encombrées sur le carbone α -ferrocénique.

La réaction de clivage peut être menée à partir des 4 chemins synthétiques initialement explorés et menant aux aminoalcools ferrocéniques précurseurs.

Les deux voies de réduction des cétimines, de part les rendements et les diastéréosélectivités obtenus, présentent peu d'intérêt et n'ont fait l'objet d'aucune investigation ultérieure.

L'étude du clivage des 2 séries d'aminoalcools ferrocéniques portant un phényle ou un n-butyle sur le carbone α -ferrocénique préparés par alkylation des aldimines, a donc été menée de manière approfondie.

Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- les rendements de la réaction de clivage sont meilleurs pour la voie de synthèse partant du (S)-valinol.
- la configuration de l'amine ferrocénique finale optiquement active sera la même que celle de l'auxiliaire chiral
- la stratégie consistant à générer la configuration (R) des ferrocénylalkylamines à partir du (R)-phénylglycinol, la configuration (S) des ferrocénylalkylamines à partir du (S)-valinol, donne :
 - des amines (R) énantiomériquement enrichies
 - des amines (S) énantipures.

Le contrôle de la configuration absolue lors de la création d'un nouveau centre chiral et la recherche d'un enrichissement énantiomérique le plus élevé, sont les deux points de mire qui orientent et motivent tout chimiste organicien qui s'est fixé l'objectif de donner naissance à une nouvelle molécule optiquement active.

En conséquence, la voie de synthèse asymétrique la plus intéressante menant aux amines ferrocéniques chirales, est celle, qui, au départ du (R) et (S)-valinol, conduit respectivement aux (R) et (S) ferrocénylalkylamines énantipures.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.
- 2 - a) K. Harada, *Nature*, **1963**, 200, 1201.
b) K. Harada, T. Okawara, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 707.
c) K. Harada, T. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1973**, 46, 1865.
- 3 - a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 557.
b) H. Kunz, W. Prengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis*, **1991**, 1039.
- 4 - A. Bocoum, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1542.
- 5 - K. Soai, T. Suzuki, T. Shona, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 317.
- 6 - J. C. Fuller, C. M. Belisle, C. T. Goralski et B. Singaram, *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, N°30, 5389.
- 7 - G. Demailly, G. Solladié, *Tetrahedron Letters*, **1975**, N°29, 2471.
- 8 - G. Bringmann, J-P Geisler, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, N°3, 317.
- 9 - C. R. Hauser et D. Lednicer, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 46.
- 10 - R. L. Ehrhardt, G. Gopalakrishnan et J. L. Hogg, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1586.
- 11 - L. A. Bigelow et H. Eatough, *Org. Synt. Coll. Vol.*, **1941**, 1, 80.
- 12 - H. Weingarten, J. P. Chupp et W. White, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3246.
- 13 - W. T. Brady et C. H. Shieh, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2499.
- 14 - T. Kajimoto et J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1685.
- 15 - G. Demailly et G. Solladié, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3102.
- 16 - S. E. Dinizo et D. S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 6900.
- 17 - J. H. Babler et B. J. Invergo, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1937.

- 18 - R. Tiollias, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1947**, *14*, 708.
- 19 - K. N. Campbell, A. H. Sommers et B. K. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 82.
- 20 - W. A. Mosher et S. Piesh, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1026.
- 21 - K. N. Sawney et T. M. Lemke, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4326.
- 22 - R. O. Hutchins, W. Y. Su, R. Sivakumai, F. Cistone, et Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3412.
- 23 - F. Sannicolo, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2924.
- 24 - N. Dekimpe, R. Verhé, L. Debuyck et N. Schamp, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2079.
- 25 - N. Dekimpe, P. Sulmon, R. Verhé, L. Debuyck et N. Schamp, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4320.
- 26 - Michael E. Wright, *Organometallics*, **1990**, *9*, 853.
- 27 - H. Takahashi, Y. Suzuki et T. Hori, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*(7), 2183.
- 28 - D. M. David, L. P. Kane Maguire et S. G. Pyne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 888.
- 29 - D. Seebach et V. Prelog, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 654.
- 30 - a) R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3458.
b) Communication personnelle.
- 31 - J. Bjorgo, D. R. Boyd, C. G. Watson, W. B. Jennings, D. M. Jerina, *J. Chem. Soc., Perkins Trans 2*, **1974**, 1081.
- 32 - a) G. J. Karabatsos et S. S. Lande, *Tetrahedron*, **1968**, 3907.
b) J. Bjorgo, D. R. Boyd, C. G. Watson, W. B. Jennings, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1974**, 757.
- 33 - M. B. Eleveld, H. Hogeveen et E. P. Schudde, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3635.

- 34 - a) H. Takahashi, Y. Suzuki, H. Inagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 30(9), 3160.
b) Y. Suzuki et H. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31(1), 31.
- 35 - R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1841.
- 36 - J. P. Charles, H. Christol et G. Solladié, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 12, 4439.
- 37 - T. Yoshida et K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1972**, 45, 3706.
- 38 - M. Tsukazaki, M. Tinkl, A. Roglans, B. J. Chapell, N. J. Taylor et V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 685.
- 39 - D. Marquarding, H. Klusaceck; G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5389.
- 40 - a) référence 39, première partie.
b) référence 40, première partie.
- 41 - O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5835.
- 42 - a) F. Rebierre, O. Samuel, L. Ricard et H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5991.
b) F. Rebierre, O. Riant, L. Ricard et H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 4, 568.
- 43 - C. J. Richards, T. Damalidis, D. E. Hibbs et M. B. Hursthouse, *Synlett*, **1995**, 74.
- 44 - Y. Nishibayashi et S. Uemura, *Synlett*, **1995**, 79.
- 45 - C. Ganter, T. Wagner, *Chem. Ber.*, **1995**, 128, 1157.
- 46 - H. Wally, C. Kratky, W. Weissensteiner, M. Widhalm et K. Schlögl, *J. of Organomet. Chem.*, **1993**, 450, 185.
- 47 - Y. Matsumoto, Akira Ohno, Shi-jie Lu, T. Hayashi, N. Oguni et M. Hayashi, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1993**, 4, 8, 1763.
- 48 - A. Ohno, M. Yamane, T. Hayashi, N. Oguni et M. Hayashi, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, 6, 10, 2495.

- 49 - H. Wally, M. Widhalm, W. Weissensteiner et K. Schlögl, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1993**, 4, 3, 285.
- 50 - B. Jedlicka, C. Kratky, W. Weissensteiner et M. Widhalm, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1329.
- 51 - a) Y. Nishibayashi, K. Segawa, K. Ohe et S. Uemura, *Organometallics*, **1995**, 14, 5486.
b) Y. Nishibayashi, K. Segawa, H. Takada, K. Ohe et S. Uemura, *Chem. Commun.*, **1996**, 847.
- 52 - Zen-Yu Chang et R. M. Coates, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3475.
- 53 - K. Yamamoto, J. Wakatsuki et R. Sugimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1980**, 53, 1132.
- 54 - H. Kapnang, G. Charles, B. L. Sondengam et J. Hentchoya Hemo, *Tetrahedron Letters*, **1977**, 39, 3469.
- 55 - K. Miura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1965**, 13, 529.
- 56 - S. Allenmark, K. Kalén et A. Sandblom, *Chemica Scripta*, **1975**, 7, 97.
- 57 - J. A. Dale, D. L. Dull et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2543.

CONCLUSION GENERALE

L'étude présentée dans ce mémoire entre dans le cadre de la synthèse de nouveaux précurseurs de ligands ferrocéniques à chiralité planaire.

En effet, la synthèse asymétrique de structures ferrocéniques dotées de groupements métallo-orienteurs chiraux donnant accès à la chiralité planaire est un thème de recherche d'actualité.

Les potentialités offertes par de telles molécules pour l'élaboration de nouveaux ligands ferrocéniques à chiralité planaire, motive depuis le début des années 1990 de nombreux groupes de recherches.

Une synthèse énantiosélective de ferrocénylalkylamines chirales encombrées sur le carbone α -ferrocénique au départ des aminoalcools naturels (S)-valinol et (R)-phénylglycinol a été mise en oeuvre.

Elle comprend 3 grandes étapes :

1 - FIXATION DE L'AUXILIAIRE CHIRAL SUR LA STRUCTURE FERROCENIQUE :

Cette étape correspond à la condensation des aminoalcools commerciaux avec des dérivés carbonylés ferrocéniques.

Des imines ferrocéniques non isolables sur silice ont été obtenues.

La réduction non racémisante par le borohydrure de sodium des aldimines issues du ferrocène-carboxaldéhyde et des aminoalcools naturels a permis l'obtention d'aminoalcools ferrocéniques chiraux possédant un centre chiral (celui de l'auxiliaire chiral).

La pureté optique de chaque auxiliaire chiral a ainsi été vérifiée par l'analyse H.P.L.C. chirale de leur analogue ferrocénique correspondant.

2 - SYNTHÈSE DIASTERÉOSELECTIVE :

Deux stratégies conduisant à l'un ou l'autre diastéréoisomère du même aminoalcool ferrocénique ont été appliquées.

a) l'alkylation des aldimines ferrocéniques par les organolithiens conduisant aux aminoalcools ferrocéniques I ; la configuration du centre chiral créé est identique à celle de l'auxiliaire chiral initialement greffé.

Lorsque le lithien est encombré (PhLi, BuLi), les diastéréosélectivités obtenues sont excellentes.

b) la réduction des cétones ferrocéniques correspondantes conduisant au diastéréoisomère **u** du même aminoalcool.

Lorsque la cétone est encombrée (R = Ph, n-Bu), les rendements deviennent faibles.

La recherche d'une stratégie de synthèse efficace nous a orienté vers l'exploitation des deux voies d'alkylation des aldimes ferrocéniques à partir du (S)-valinol et du (R)-phénylglycinol.

3 - CLIVAGE :

Le traitement non racémisant par l'acide périodique des aminoalcools portant un groupement phényle ou n-butyle sur le carbone α -ferrocénique permet d'obtenir la ferrocénylbenzylamine et la ferrocényl-1-pentylamine.

Cependant, le contrôle de la pureté optique du (R)-phénylglycinol de départ (ee > 99%) et de l'amine finale, montre que cette voie comporte une étape partiellement racémisante.

On observe, après clivage, les excès énantiomériques respectifs 90% et 86% pour la ferrocényl-1R-pentylamine et la ferrocénylbenzylamine.

Ce phénomène n'est pas constaté dans le cas du (S)-valinol ; les (S)-amines obtenues sont énantio-pures.

L'arrachement par la base forte RLi du proton labilisé par sa position benzylique et en α de la double liaison de l'imine, peut être à l'origine de ce phénomène indésirable.

La stratégie de synthèse de ferrocénylalkylamines optiquement pures avec contrôle de la configuration à partir du (S) et (R) valinol est la voie la plus efficace.

Elle offre les avantages suivants :

- 1 - elle est applicable à d'autres substrats carbonyles (une étude est en cours).
- 2 - les intermédiaires de synthèse constituent des auxiliaires chiraux potentiels (aminoalcools ferrocéniques applicables en alkylation énantiosélective du benzaldéhyde par le diéthylzinc) ou des précurseurs de ligands ferrocéniques chiraux (AMPP).

TROISIEME PARTIE

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc de Kofler ou d'un appareil à point de fusion à tubes capillaires "MELTEP".

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC 300 à 25°C par rapport au signal du tétraméthylsilane ou au signal résiduel du chloroforme deutérié (7.21 ppm).

Abréviations : s : singulet

d : doublet

t : triplet

dd : doublet dédoublé

td : triplet dédoublé

q : quadruplet

m : multiplet ou massif non résolu

Les spectres de masse ont été réalisés sur RIBER 10-10

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Le déroulement des réactions et la pureté des produits ont été contrôlés par chromatographie sur couche mince de gel de silice 60 MERCK.

Les produits ont été purifiés par colonne chromatographique de gel de silice (les conditions d'élutions seront précisées au chapitre II).

Les analyses H.P.L.C. chirales ont été réalisées sur un chromatographe Shimadzu équipé d'une colonne CHIRALCEL OD 250 x 4.6 mm et d'un détecteur UV.

Les pouvoirs rotatoires α_D ont été mesurés grâce à un polarimètre PERKIN-ELMER 241, en utilisant la lampe onde continue à la raie D du sodium (589 nm).

Les concentrations sont donnés en g/cm^3 .

Les analyses RX ont été réalisés sur diffractomètre PHILIPS PW1100.

Les taux de conversion sont indiqués entre parenthèses.

Produits commerciaux :

Ferrocène : ACROS

Ferrocène-carboxaldéhyde : ALDRICH

(S)-valinol : LANCASTER

(S)-valinol : LANCASTER
Méthyllithium, phényllithium, n-butyllithium : ALDRICH
Acétylferrocène : ACROS
Benzoylferrocène : ALDRICH
(R)-phénylglycinol : ALDRICH
Chlorure de (1S)-(-)-camphanyl : ALDRICH
Réctif de Mosher : ALDRICH
Chlorure de pentoyle : ALDRICH

Réactifs minéraux :

Acide périodique : ACROS
Borohydrure de sodium : ACROS
Chlorure d'aluminium : PROLABO
Acide camphorsulfonique : ALDRICH
Tamis moléculaire 5 angströms, 8 à 12 Mesh : ACROS

Solvants anhydres :

Ether préalablement séchés sur CaCl_2 puis sur sodium.
Ether et tétrahydrofurane secs distillés sur sodium en présence de benzophénone.

Solvants :

Benzène : ALDRICH 99%+
Dichlorométhane : CL 331, ALCHYM
Toluène : ACROS 99%+
Méthanol : Me 301, ALCHYM
Triéthylamine : ACROS 99%
Ether éthylique : ET 078, ALCHYM
Ether de pétrole : ET 091, ALCHYM

**CHAPITRE I
PROCEDURES**

I - CONDENSATION DU FERROCENE-CARBOXALDEHYDE SUR LES AMINOALCOOLS NATURELS :

10 g de tamis moléculaire, 1 équivalent (1 éq.) d'aldéhyde ferrocénique (1g), 1.5 éq. d'aminoolcool et 0.9 éq. d'acide camphorsulfonique sont chauffés à 55° pendant 4 heures dans 25 ml de benzène.

Le mélange est filtré et le tamis lavé à l'aide du dichlorométhane.

Le solvant est évaporé.

II - REDUCTION DES IMINES FERROCENIQUES PAR LE BOROHYDRURE DE SODIUM :

L'imine brute dans l'éthanol absolu (40ml) et 6 éq. de NaBH₄ ajoutés par portions, sont agités pendant 5 heures.

L'extraction est effectuée au dichlorométhane après hydrolyse.

Le produit est séché sur K₂CO₃ anhydre.

Le solvant est évaporé.

III - ALKYLATION DES IMINES FERROCENIQUES :

L'imine brute sous atmosphère inerte dissoute dans 20 ml de THF anhydre est soumise à l'addition de l'organolithien en prenant soin de refroidir le mélange par un bain d'eau glacée (réaction exothermique) (tableau 1).

Le mélange réactionnel sous atmosphère inerte est laissé sous agitation à température ambiante ou chauffé (tableau 1).

L'extraction est effectuée à l'éther après hydrolyse.

Le produit est séché sur sulfate de sodium anhydre.

Le solvant est évaporé.

Les aminoalcools ferrocéniques générés sont purifiés sur colonne chromatographique de gel de silice.

Auxiliaire chiral (aminoalcool)	organolithiens	stoechiométrie	temps de réaction	T° de réaction
R = iPr	CH ₃ Li	2 éq / 4éq	16h / 5h30	25° / 45°
	PhLi	5éq / 3.5 éq	1h30 / 5h30	reflux
	n-BuLi	4 éq	4h	25°
R = Ph	CH ₃ Li	4éq	3h30	reflux
	PhLi	5éq	2h	reflux
	n-BuLi	4éq	5h	25°

tableau 1

IV - SYNTHÈSE DE LA FERROCENYL-BUTYL-CÉTONE :

1 éq. de ferrocène est dissout dans le dichlorométhane (30 ml pour 1 g).

1 éq. de chlorure de pentyle est ajouté (sous hotte).

Le mélange réactionnel est refroidi par un bain de glace.

Lentement, 1.2 éq. de chlorure d'aluminium sont additionnés.

Le mélange est agité pendant 1 heure dans la glace, 2h30 à température ambiante et 5 minutes à reflux.

Le mélange réactionnel est versé sur 40 ml d'eau glacée.

La phase organique est séparée.

La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane.

Les phases organiques sont lavées à l'aide d'une solution saturée en NaHCO₃ puis séchées sur Na₂SO₄ anhydre.

Le solvant est évaporé.

La cétone est purifiée sur colonne chromatographique de gel de silice.

V - SYNTHÈSE DES CETIMINES FERROCENIQUES :

Stoechiométrie :

10 g de tamis moléculaire 5 angströms

1 éq. de cétone ferrocénique (0.5 à 1g)

1.5 éq. d'aminoalcool

0.1 éq. d'acide camphorsulfonique

20 à 25 ml de solvant

Conditions opératoires :

Aminoalcool	cétone ferrocénique	solvant	temps de réaction	T° de réaction
R = iPr	CH ₃	benzène	64 h	48°
	Ph	toluène	une nuit (20h)	reflux
	n-Bu	toluène	une nuit (20h)	reflux
R = Ph	CH ₃	benzène	71h	48°
	Ph	toluène	une nuit (20h)	reflux
	n-Bu	toluène	une nuit (20h)	reflux

tableau 2

Traitement réactionnel :

Le mélange refroidi est filtré et le tamis lavé au dichlorométhane.

Le solvant est évaporé.

VI - CLIVAGE DES AMINOALCOOLS FERROCENIQUES :

1 éq. d' aminoalcool ferrocénique (0.5 à 1g) est dissout dans le méthanol (30ml).

10 éq. de méthylamine (40% aqueuse) et 3 éq. d'acide périodique dissout dans un minimum d'eau distillée sont ajoutés au mélange.

Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante (tableau 3).

Le mélange réactionnel hydrolysé est ensuite extrait à l'éther.

Les phases organiques sont séchées sur K_2CO_3 anhydre.

Le solvant est évaporé.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice.

Aminoalcool	substituant porté par le C α -ferrocénique	temps de réaction
R = iPr	R' = Ph	5 h
	R' = n-Bu	3 h
R = Ph	R' = Ph	6h30
	R' = n-Bu	3h

tableau 3

VII - PREPARATION DES AMIDES FERROCENIQUES :

L'amine ferrocénique et le chlorure d'acide sont introduits dans un ballon de 10 ml.

Ce dernier est plongé dans un bain de glace.

On additionne le dichlorométhane (3ml pour 150 mg) et la solution d'hydroxyde de sodium.

Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante.

Le mélange hydrolysé est extrait au dichlorométhane.

La phase organique est séchée sur carbonate de potassium.

Le solvant est évaporé.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice.

stoechiométrie :

Amines ferrocéniques	Chlorure d'acide	NaOH (3.75 M)	Rendements
Ferrocénylbenzylamine (1éq.)	Chlorure de (1S) camphanyl (4éq.)	4 éq.	89%
Ferrocényl-1- pentylamine (1éq.)	réactif de Mosher (2éq.)	2 éq.	96%

tableau 4

VIII - DIMETHYLATION DE LA FERROCENYL-1-PENTYLAMINE :

1éq. de ferrocényl-1-pentylamine est dissout dans le méthanol (4ml pour 200 mg).

Le mélange est refroidi dans la glace.

44 éq. de formaldéhyde (37% aq) sont ensuite ajoutés.

17 éq. de borohydrure de sodium sont additionnés par petites portions.

Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit.

Le mélange hydrolysé est extrait à l'éther.

Les phases organiques sont séchées sur carbonate de potassium anhydre.

Le solvant est évaporé.

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de silice.

Rendement : 68%

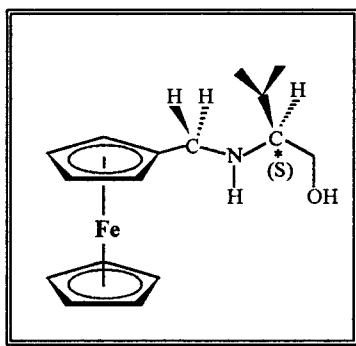
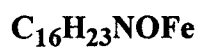
CHAPITRE II
CARACTERISATION DES MOLECULES
SYNTHETISEES

I - LES AMINOALCOOLS FERROCENIQUES :

A - NON SUBSTITUES SUR LE CARBONE

α -FERROCENIQUE :

(2S)-(ferrocényl)méthylamino-2-méthyl-3-butan-1-ol (**2**)



M = 301

Cristaux jaunes : F = 66°C

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (50%) / éther de pétrole (50%) (résidu solubilisé dans ce mélange).

(2) est décroché par l'éluant : éther éthylique (50%) / éther de pétrole (40%) / triéthylamine (10%).

Rendement : 75%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 26.5 (c 2.26, CHCl_3)

Ee > 99% (déterminé par HPLC chirale (CHIRALCEL OD 250 x 4.6 mm))

RMN ^1H : (CDCl_3)

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: 2 doublets diastéréotopiques

d (3H) à 0.92 ppm ($^3\text{J} = 6.83\text{Hz}$)

d (3H) à 0.98 ppm ($^3\text{J} = 6.82\text{Hz}$)

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: multiplet (1H) à 1.82 ppm

NH, OH : massif (2H) à 2.15 ppm

$(\text{CH}_3)_2\text{-CHN}$ < : multiplet (1H) à 2.45 ppm

$\text{FcCH}_2\text{-N} <$: 2 doublets diastéréotopiques

d (1H) à 3.46 ppm ($^2J = 12.81$ Hz)

d (1H) à 3.54 ppm ($^2J = 12.81$ Hz)

$\text{IprCH}(\text{CH}_2\text{OH})$: 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.35 ppm ($^2J = 10.5$ Hz ; $^3J = 6.9$ Hz)

dd (1H) à 3.62 ppm ($^2J = 10.5$ Hz ; $^3J = 4.29$ Hz)

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (2H) à 4.13 ppm

m (2H) à 4.19 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.14 ppm

SM m/e (%) :

301 (M⁺ : 18.47)

200 (56.55)

199 (Fc-CH₂⁺ : 100)

198 (85.27)

197 (15.79)

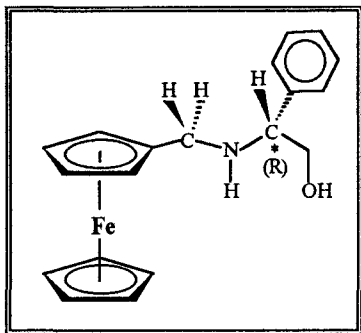
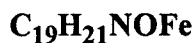
121 (C₅H₅Fe⁺ : 51.54)

56 (20.36)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 63.80 ; H : 7.70

trouvé (%) : C : 63.88 ; H : 7.89

(2R)-(ferrocényl)méthylamino-2-phényl-2-éthanol (4)

M = 335

Cristaux jaunes : F = 71°C

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (80%) / éther de pétrole (20%) (résidu solubilisé dans ce mélange).

Rendement : 80%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 72.5 (c 2, CHCl_3)

Ee > 99% (déterminé par HPLC chirale (CHIRALCEL OD 250 x 4.6 mm))

RMN ^1H : (CDCl_3)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$: m (5H) à 7.35 ppm

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$: dd (1H) à 3.83 ppm ($^3J_1 = 4.17$ Hz ; $^3J_2 = 8.79$ Hz)

NH, OH : non distinguables

$\text{FcCH}_2\text{-N}$: 2 doublets diastéréotopiques

d (1H) à 3.32 ppm ($^2J = 12.93$ Hz)

d (1H) à 3.47 ppm ($^2J = 12.93$ Hz)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$: 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.55 ppm ($^2J = 10.74$ Hz ; $^3J = 8.79$ Hz)

dd (1H) à 3.69 ppm ($^2J = 10.74$ Hz ; $^3J = 4.38$ Hz)

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (2H) à 4.11 ppm

m (1H) à 4.14 ppm

m (1H) à 4.17 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.09 ppm

SM m/e (%) :

335 (M⁺ : 13.52)

200 (20.27)

199 (FcCH₂⁺ : 100)

121 (C₅H₅Fe⁺ : 22.01)

56 (Fe⁺ : 9.51)

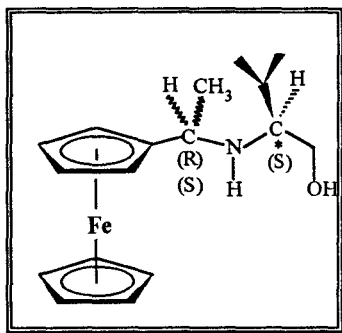
Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 68.08 ; H : 6.31

trouvé (%) : C : 68.57 ; H : 6.51

B - SUBSTITUES PAR UN GROUPE METHYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE :

[(ferrocényl)-1'-éthylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol (5)



M = 315

SM m/e (%) :

315 (M⁺ : 11.80)

214 (22.6)

213 (FcCH(CH₃)⁺ : 100)

212 (16.92)

121 (C₅H₅Fe⁺ : 20.91)

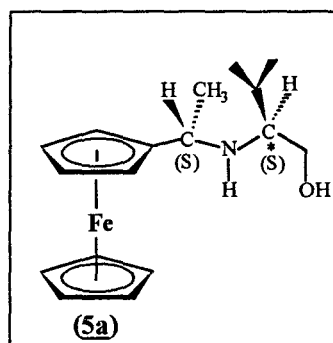
56 (Fe⁺ : 11.41)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 64.77 ; H : 7.99

trouvé (%) : C : 64.26 ; H : 8.11

Séparation des 2 diastéréoisomères par le mélange éluant : éther éthylique (50%) / éther de pétrole (40%) / triéthylamine (10%) (mélange des 2 diastéréoisomères solubilisés dans ce mélange).

diastéréoisomère 1

Cristaux jaunes : $F = 46^\circ$

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (50%) / éther de pétrole (50%) (résidu solubilisé dans ce mélange).

(5a) est décroché par l'éluant : éther éthylique (50%) / éther de pétrole (40%) / triéthylamine (10%).

Rendement global : 50% (ed = 80%)

$[\alpha]_D^{20}$: + 43.4 (c 4.4, CHCl_3)

Ed = 100%

RMN ^1H : (CDCl_3)

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: 2 doublets diastéréotopiques

d (3H) à 0.89 ppm ($^3J = 6.88\text{Hz}$)

d (3H) à 0.93 ppm ($^3J = 6.89\text{Hz}$)

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: multiplet (1H) à 1.78 ppm

NH, OH : non distingués

$(\text{CH}_3)_2\text{-CHN}$: multiplet (1H) à 2.51 ppm

$\text{FcCH}(\text{CH}_3)\text{N}$: d (3H) à 1.35 ppm ($^3J = 6.46\text{ Hz}$)

$\text{FcCH}(\text{CH}_3)\text{N}$: q (1H) à 3.61 ppm ($^3J = 6.44\text{ Hz}$)

$\text{IprCH}(\text{CH}_2\text{OH})$: 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.25 ppm ($^2J = 10.31\text{ Hz}$; $^3J = 7.16\text{ Hz}$)

dd (1H) à 3.62 ppm ($^2J = 10.33\text{ Hz}$; $^3J = 4.43\text{ Hz}$)

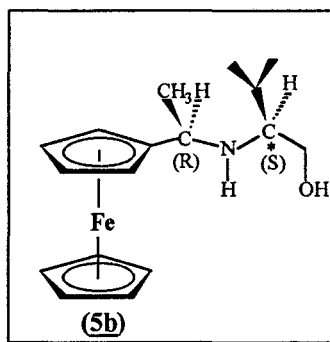
Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (4H) à 4.14 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.15 ppm

diastéréoisomère u

Cristaux jaunes : $F = 70^\circ$

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (50%) / éther de pétrole (50%) (résidu solubilisé dans ce mélange).

(5b) est décroché par l'éluant : éther éthylique (50%) / éther de pétrole (40%) / triéthylamine (10%).

Rendement global : 30% (ed = 56%)

$[\alpha]_D^{20}$: + 10.4 (c 2.11, CHCl_3)

Ed = 100%

RMN ^1H : (CDCl_3)

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: 2 doublets diastéréotopiques

d (3H) à 0.92 ppm ($^3J = 6.83\text{Hz}$)

d (3H) à 0.96 ppm ($^3J = 6.85\text{Hz}$)

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: multiplet (1H) à 1.78 ppm

NH, OH : non distingués

$(\text{CH}_3)_2\text{-CHN}$: multiplet (1H) à 2.51 ppm

$\text{FcCH}(\text{CH}_3)\text{N}$: d (3H) à 1.42 ppm ($^3J = 6.49\text{ Hz}$)

$\text{FcCH}(\text{CH}_3)\text{N}$: q (1H) à 3.61 ppm ($^3J = 6.47\text{ Hz}$)

$\text{IprCH}(\text{CH}_2\text{OH})$: 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.32 ppm ($^2J = 10.50\text{ Hz}$; $^3J = 5.60\text{ Hz}$)

dd (1H) à 3.50 ppm ($^2J = 10.50\text{ Hz}$; $^3J = 4.27\text{ Hz}$)

Protons ferrocéniques :

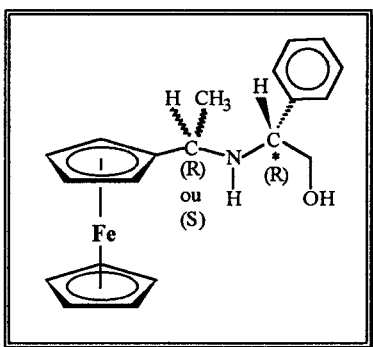
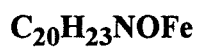
cycle substitué :

m (3H) à 4.12 ppm

m (1H) à 4.19 ppm

cycle non substitué :
s (5H) à 4.13 ppm

[(ferrocényl)-1'-éthylamino]-2-phényl-2-éthanol (7)



M = 349

SM m/e (%) :

349 (M⁺ : 13.51)

214 (27.47)

213 (FcCH(CH₃)⁺ : 100)

212 (46.08)

121 (C₅H₅Fe⁺ : 26.92)

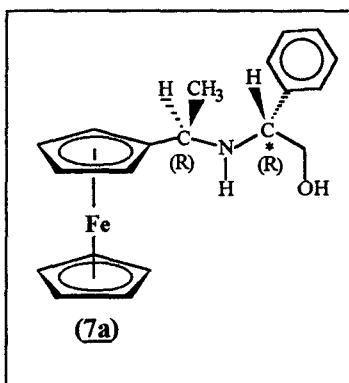
106 (28.05)

56 (Fe⁺ : 15.30)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 68.78 ; H : 6.64

trouvé (%) : C : 68.03 ; H : 6.57

diastéréoisomère I

Huile jaune

Purification par colonnes chromatographiques de gel de silice : 1) éther éthylique (45%) / éther de pétrole (50%) / méthanol (5%) (résidu solubilisé dans CH_2Cl_2).

2) éther éthylique (45%) / éther de pétrole (50%) / méthanol (5%) (résidu solubilisé dans ce mélange)

Rendement : 28%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 85.1 (c 1.02, CHCl_3)

Ed = 84%

RMN ^1H : (CDCl_3)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$: m (5H) à 7.35 ppm

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$: dd (1H) à 3.89 ppm ($^3J_1 = 4.39$ Hz ; $^3J_2 = 8.79$ Hz)

NH, OH : non distinguables

$\text{FcCH}(\text{CH}_3)\text{-N}<$: q (1H) à 3.44 ppm ($^3J = 6.35$ Hz)

$\text{FcCH}(\text{CH}_3)\text{-N}<$: d (3H) à 1.32 ppm ($^3J = 6.34$ Hz)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$: 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.54 ppm ($^2J = 10.50$ Hz ; $^3J = 8.79$ Hz)

dd (1H) à 3.69 ppm ($^2J = 10.50$ Hz ; $^3J = 4.40$ Hz)

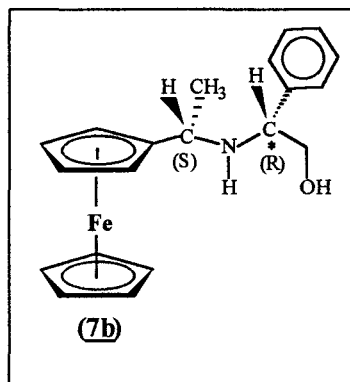
Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (4H) à 4.09 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.04 ppm

diastéréoisomère u

Huile jaune

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (70%) / éther de pétrole (30%) (résidu solubilisé dans le mélange éluant).

Rendement : 41%

$[\alpha]_D^{20}$: - 30.1 (c 7.08, CHCl₃)

Ed = 74%

RMN ¹H : (CDCl₃)

C₆H₅CH : m (5H) à 7.35 ppm

C₆H₅CH : dd (1H) à 3.82 ppm (³J₁ = 4.35 Hz ; ³J₂ = 8.52 Hz)

NH, OH : non distinguables

FcCH(CH₃)-N< : q (1H) à 3.44 ppm (³J = 6.55 Hz)

FcCH(CH₃)-N< : d (3H) à 1.27 ppm (³J = 8.19 Hz)

C₆H₅CH(CH₂OH) : 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.43 ppm (²J = 10.61 Hz ; ³J = 8.66 Hz)

dd (1H) à 3.58 ppm (²J = 10.63 Hz ; ³J = 4.37 Hz)

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (1H) à 4.01 ppm

m (2H) à 4.12 ppm

m (1H) à 4.16 ppm

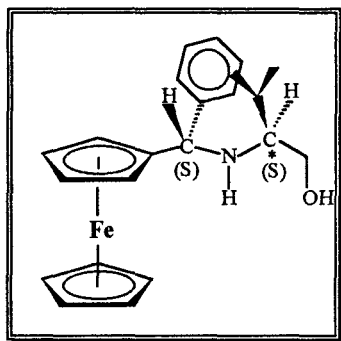
cycle non substitué :

s (5H) à 4.09 ppm

C - SUBSTITUES PAR UN GROUPE PHENYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE :

[(ferrocényl)-1'-benzylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol 1-(2)

$C_{22}H_{27}NOFe$



M = 377

Huile jaune

Purification par colonnes chromatographiques de gel de silice : 1) éther éthylique (20%) / éther de pétrole (75%) / triéthylamine (5%) (résidu solubilisé dans ce mélange).

2) éther éthylique (20%) / éther de pétrole (75%) / triéthylamine (5%).

Rendement : 72%

$[\alpha]_D^{20}$: + 32.5 (c 0.4, $CHCl_3$)

Ed > 98%

RMN 1H : ($CDCl_3$)

$(CH_3)_2CH$: 2 doublets diastéréotopiques

d (3H) à 0.95 ppm ($^3J = 6.95Hz$)

d (3H) à 0.97 ppm ($^3J = 6.97Hz$)

$(CH_3)_2CH$: multiplet (1H) à 2.05 ppm

NH, OH : non distingués

$(CH_3)_2-CHN<$: multiplet (1H) à 2.45 ppm

$FcCH(C_6H_5)N<$: m (5H) à 7.30 ppm

$FcCH(C_6H_5)N<$: s (1H) à 4.65 ppm

IprCH(CH₂OH) : 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.25 ppm ($^2J = 10.45$ Hz ; $^3J = 8.24$ Hz)

dd (1H) à 3.35 ppm ($^2J = 10.45$ Hz ; $^3J = 4.26$ Hz)

Protons ferrocéniques :

m (1H) à 4.03 ppm

m (2H) + s (5H) à 4.11 ppm

m (1H) à 4.28 ppm

SM m/e (%) :

377 (M⁺ : 57.51)

376 (39.22)

275 (FcCHPh⁺ : 100)

274 (10.88)

121 (C₅H₅Fe⁺ : 16.50)

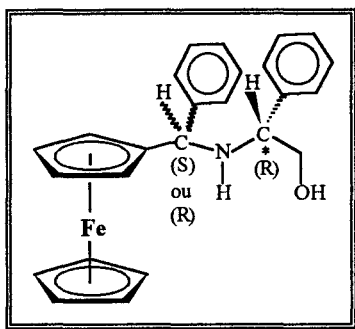
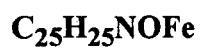
56 (Fe⁺ : 4.52)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 70.03 ; H : 7.22

trouvé (%) : C : 70.03 ; H : 7.33

[(ferrocényl)-1'-benzylamino]-2-phényl-2-éthanol (10)



M = 411

SM m/e (%) :

411 (M+ : 33.49)

276 (29.64)

275 (FcCHPh+ : 100)

274 (8.86)

186 (14.66)

121 (C₅H₅Fe+ : 36.77)

79 (20.67)

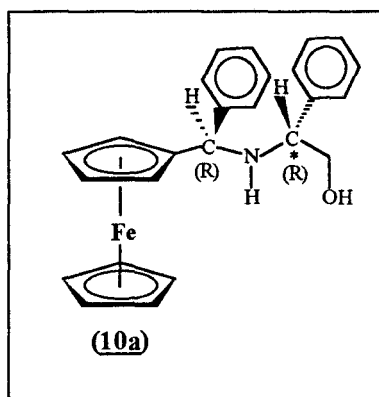
77 (C₆H₅+ : 15.77)

56 (Fe+ : 15.30)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 73 ; H : 6.13

trouvé (%) : C : 72.52 ; H : 6.51

diastéréoisomère 1

Huile jaune

Purification par colonnes chromatographiques de gel de silice : 1) éther éthylique (30%) / éther de pétrole (60%) / triéthylamine (10%) (résidu solubilisé dans l'éther).

2) éther éthylique (30%) / éther de pétrole (60%) / triéthylamine (10%) (résidu solubilisé dans l'éluant).

Rendement : 66%

$[\alpha]_D^{20}$: - 68.9 (c 0.97, CHCl₃)

Ed = 96%

RMN ¹H : (CDCl₃)

(C₆H₅) × 2 : m (10H) à 7.30 ppm

C₆H₅CH : m (1H) à 3.55 ppm

NH, OH : non distinguables

FcCH(Ph)-N< : s (1H) à 4.32 ppm

C₆H₅CH(CH₂OH) : 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.52 ppm (²J = 10.93 Hz ; ³J = 6.94 Hz)

dd (1H) à 3.62 ppm (²J = 10.91 Hz ; ³J = 4.32 Hz)

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (1H) à 3.97 ppm

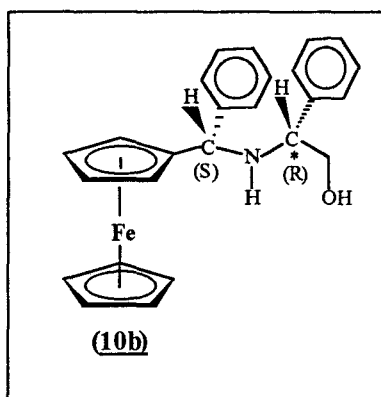
m (1H) à 4.06 ppm

m (1H) à 4.09 ppm

m (1H) à 4.28 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4 ppm

diastéréoisomère u

Huile jaune

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (40%) / éther de pétrole (60%) (résidu solubilisé dans l'éluant).

Rendement global : 12% (ed = 82%)

$[\alpha]_D^{20}$: - 37.8 (c 0.8, CHCl₃)

Ed = 82%

RMN ¹H : (CDCl₃)

(C₆H₅) × 2 : m (10H) à 7.30 ppm

C₆H₅CH : dd (1H) à 3.86 ppm (³J₁ = 4.4 Hz ; ³J₂ = 7.08 Hz)

NH, OH : non distinguables

FcCH(Ph)-N< : s (1H) à 4.52 ppm

C₆H₅CH(CH₂OH) : 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.52 ppm (²J = 10.74 Hz ; ³J = 7.08 Hz)

dd (1H) à 3.75 ppm (²J = 10.74 Hz ; ³J = 4.39 Hz)

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (3H) à 4.10 ppm

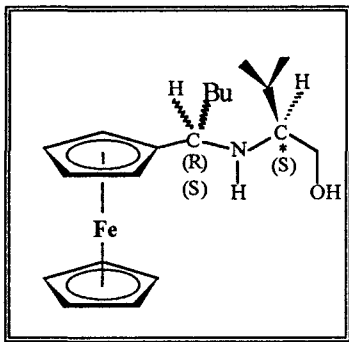
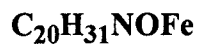
m (1H) à 4.16 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 3.96 ppm

D - SUBSTITUES PAR UN GROUPE n-BUTYLE SUR LE CARBONE α -FERROCENIQUE :

[(ferrocényl)-1'-pentylamino]-2-méthyl-3-butan-1-ol (12)



M = 357

SM m/e (%) :

357 (M+ : 46)

300 (M+ - Bu· : 100)

255 (FcCHBu+ : 53.25)

225 (10.93)

214 (31.05)

213 (21.08)

212 (50.43)

199 (57.87)

186 (Fc+ : 55.44)

121 (C₅H₅Fe+ : 66.59)

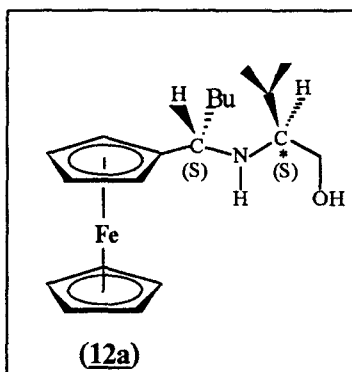
56 (Fe+ : 34.03)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 67.23 ; H : 8.74

trouvé (%) : C : 67.34 ; H : 8.97

diastéréoisomère 1



Cristaux jaunes : F = 61°C

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (50%) / éther de pétrole (50%) (résidu solubilisé dans ce mélange).

Rendement : 45%

$[\alpha]_D^{20}$: + 51.5 (c 1.4, CHCl₃)

Ed > 98%

RMN ¹H : (CDCl₃)

(CH₃)₂CH et CH₃ : m (9H) à 0.9 ppm

CH₃-(CH₂)₂-CH₂- : m (4H) à 1.3 ppm

CH₃-(CH₂)₂-CH₂- : m (2H) à 1.62 ppm

(CH₃)₂CH : m (1H) à 1.80 ppm

NH, OH : non distingués

(CH₃)₂-CHN< : multiplet (1H) à 2.57 ppm

FcCH(Bu)N< : t dégénéré (1H) à 3.35 ppm (³J = 5.91 Hz)

IprCH(CH₂OH) : 2 doublets dédoublés diastéréotopiques

dd (1H) à 3.33 ppm (²J = 10.25 Hz ; ³J = 6.53 Hz)

dd (1H) à 3.59 ppm (²J = 10.36 Hz ; ³J = 4.31 Hz)

Protons ferrocéniques :

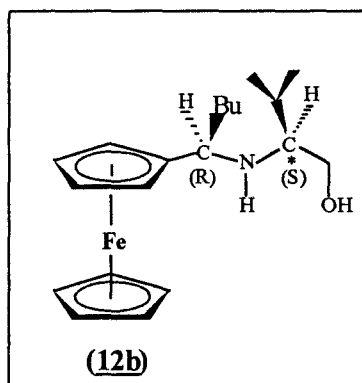
cycle substitué :

m (3H) à 4.11 ppm

m (1H) à 4.08 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.14 ppm

diastéréoisomère u

Huile jaune

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : dichlorométhane (10%) / éther de pétrole (80%) / méthanol (10%) (résidu solubilisé dans ce mélange).

Rendement : 7%

$[\alpha]_D^{20}$: + 18 (c 1.4, CHCl_3)

Ed = 48%

RMN ^1H : (CDCl_3)

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ et CH_3 : m (9H) à 0.9 ppm

avec 2 doublets diastérotopiques distinguables ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$)

d à 0.92 ppm ($^3J = 6.87$ Hz)

d à 0.98 ppm ($^3J = 6.87$ Hz)

$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-}$: m (4H) à 1.3 ppm

$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-}$: m (2H) à 1.62 ppm

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: m (1H) à 1.80 ppm

NH, OH : non distingués

$(\text{CH}_3)_2\text{-CHN}$: m (1H) à 2.57 ppm

FcCH(Bu)N : t dégénéré (1H) à 3.45 ppm ($^3J = 4.35$ Hz)

$\text{IprCH(CH}_2\text{OH)}$: 2 doublets dédoublés diastérotopiques

dd (1H) à 3.31 ppm ($^2J = 10.41$ Hz ; $^3J = 6.6$ Hz)

dd (1H) à 3.51 ppm ($^2J = 10.45$ Hz ; $^3J = 4.35$ Hz)

Protons ferrocéniques :

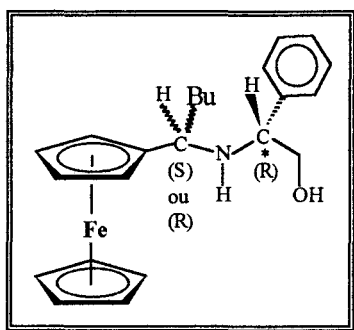
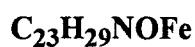
cycle substitué :

m (4H) à 4.12 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.14 ppm

[(ferrocényl)-1'-pentylamino]-2-phényl-2-éthanol (15)



M = 391

SM m/e (%) :

391 (M⁺ : 33.90)

334 (M⁺ - Bu[•] : 50.36)

255 (FcCHbu⁺ : 30.36)

254 (28.71)

214 (36.09)

213 (55.26)

212 (34.48)

199 (31.54)

186 (Fc⁺ : 37.47)

121 (C₅H₅Fe⁺ : 100)

106 (64.64)

91 (C₇H₇⁺ : 28.72)

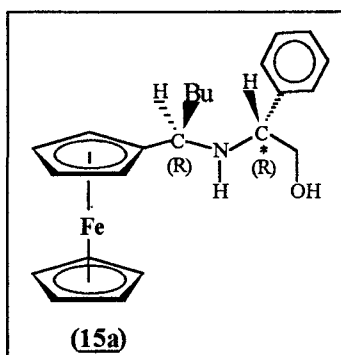
77 (C₆H₅⁺ : 43.27)

56 (Fe⁺ : 42.99)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 70.59 ; H : 7.47

trouvé (%) : C : 70.49 ; H : 8.04

diastéréoisomère 1

Huile jaune

Purification par colonnes chromatographiques de gel de silice : 1) éther éthylique (30%) / éther de pétrole (60%) / triéthylamine (10%) (résidu solubilisé dans l'éther).

2) éther éthylique (30%) / éther de pétrole (60%) / triéthylamine (10%) (résidu solubilisé dans l'éluant).

Rendement : 46%

 $[\alpha]_D^{20}$: - 68.7 (c 1.2, CHCl₃)

Ed > 98%

RMN ¹H : (CDCl₃)CH₃ : t (3H) à 0.85 ppm (³J = 6.98Hz)(CH₂)₂ : m (4H) à 1.25 ppmCH₂ : m (2H) à 1.6 ppm(C₆H₅) : m (5H) à 7.35 ppmC₆H₅CH : dd (1H) à 3.85 ppm (³J₁ = 8.77 Hz ; ³J₂ = 4.64 Hz)

NH, OH : non distinguables

FcCH(CH₂-Pr)-N< : dd (1H) à 3.32 ppm (³J₁ = 4.91 Hz ; ³J₂ = 6.46 Hz)C₆H₅CH(CH₂OH) : 2 doublets dédoublés diastéréotopiquesdd (1H) à 3.65 ppm (²J = 10.45 Hz ; ³J = 8.85 Hz)dd (1H) à 3.75 ppm (²J = 10.47 Hz ; ³J = 4.65 Hz)

Protons ferrocéniques :cycle substitué :

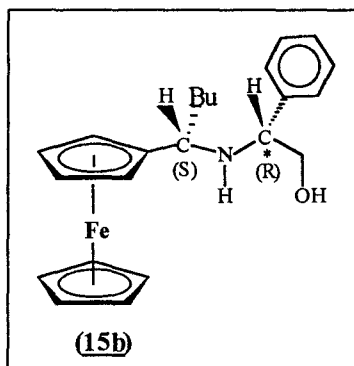
m (1H) à 3.95 ppm

m (2H) à 4.05 ppm

m (1H) à 4.15 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4 ppm

diastéréoisomère u

Huile jaune

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (30%) / éther de pétrole (70%) (résidu solubilisé dans l'éluant).

Rendement : 26%

 $[\alpha]_D^{20}$: - 10.2 (c 1.2, CHCl₃)

Ed > 98%

RMN ¹H : (CDCl₃)CH₃ : t (3H) à 0.87 ppm (³J = 6.92Hz)(CH₂)₂ : m (4H) à 1.25 ppmCH₂ : 2 m (1H) diastérotopiques à 1.6 et 1.9 ppm(C₆H₅) : m (5H) à 7.35 ppmC₆H₅CH : dd (1H) à 3.85 ppm (³J₁ = 8.48 Hz ; ³J₂ = 4.38 Hz)

NH, OH : non distinguables

FcCH(CH₂-Pr)-N< : dd (1H) à 3.17 ppm (³J₁ = 3.41 Hz ; ³J₂ = 9.05 Hz)

$C_6H_5CH(\underline{CH_2OH})$: 2 doublets dédoublés diastéréotopiques
 dd (1H) à 3.45 ppm ($^2J = 10.58$ Hz ; $^3J = 8.58$ Hz)
 dd (1H) à 3.60 ppm ($^2J = 10.61$ Hz ; $^3J = 4.41$ Hz)

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (1H) à 4.05 ppm

m (3H) à 4.15 ppm

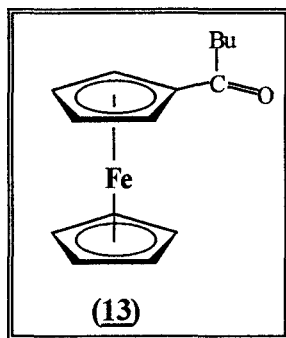
cycle non substitué :

s (5H) à 4.10 ppm

II - CETONE FERROCENIQUE :

ferrocényl-butyl-cétone (13)

$C_{15}H_{18}OFe$



M = 270

Cristaux orangés : F = 36°C

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther de pétrole (100%)

Le résidu est solubilisé dans l'éther éthylique

Elution à l'éther de pétrole : récupération du ferrocène

Elution à l'aide du mélange, éther éthylique (20%) / éther de pétrole (80%) : récupération de la cétone ferrocénique

Rendement : 87%

RMN ^1H :

CH_3 : t (3H) à 0.90 ppm ($3J = 7.28\text{Hz}$)

CH_2 : sextuplet (2H) ($3J = 7.31\text{Hz}$)

CH_2 : quintuplet (2H) ($3J = 7.27\text{ Hz}$)

CH_2 : t (2H) ($3J = 7.27\text{ Hz}$)

Protons ferrocéniques :cycle substitué :

$\text{H}\alpha$: t (2H) à 4.41 ppm ($^3J = 1.94\text{ Hz}$)

$\text{H}\beta$: t (2H) à 4.71 ppm ($^3J = 1.96\text{ Hz}$)

cycle non substitué :

C_5H_5 : s (5H) à 4.11 ppm

IR : C=O : 1665 cm^{-1}

SM m/e (%) :

270 (M^+ : 48.12)

228 (28.90)

213 ($\text{M}^+ - \text{Bu}\cdot$: 22.70)

186 (Fc^+ : 33.25)

185 (60.92)

129 (100)

128 (33.75)

127 (10.78)

121 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{Fe}^+$: 74.19)

56 (Fe^+ : 53.47)

Analyse élémentaire :

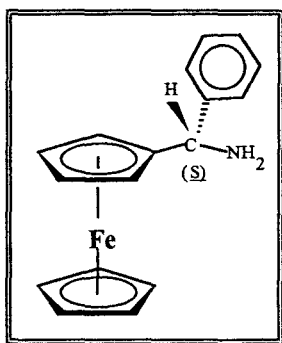
calculé (%) : C : 66.69 ; H : 6.72

trouvé (%) : C : 66.78 ; H : 6.86

III - AMINES FERROCENIQUES :

A - AMINES PRIMAIRES :

ferrocénylbenzylamine (17)



M = 291

Cristaux jaunes : F = 75°C

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (30%) / éther de pétrole (65%) / méthanol (5%)

La ferrocénylbenzylamine est la dernière fraction recueillie (on peut utiliser l'éluant MeOH (10%) / éther de pétrole (80%) / triéthylamine (10%) pour accélérer sa récupération).

L'imine intermédiaire non hydrolysée par le milieu réactionnel est la première fraction jaune récupérée ; lorsqu'elle est présente, elle est hydrolysée de la manière suivante : addition de 5 ml d'HCl 5N à la fraction récupérée et concentration du mélange à l'évaporateur rotatif puis redissolution dans le minimum de méthanol ; le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 3 heures.

Une extraction à l'éther est effectuée ; la phase aqueuse est neutralisée par NaOH 5N ; l'amine est ensuite extraite à l'éther éthylique.

Une purification par colonne chromatographique est effectuée (mêmes conditions d'élution).

Rendements : (R)-**(17)** : 50% (à partir de **10a**) (78% de conversion)

(S)-**(17)** : 72% (à partir de **9**)

Pouvoirs rotatoires :

(R)-**(17)** (ee = 86%) : $[\alpha]_D^{20}$: + 22.6° (c 0.5, MeOH)

(S)-**(17)** (ee > 98%) : $[\alpha]_D^{20}$: - 26° (c 0.5, MeOH)

RMN ^1H : (CDCl_3)

NH_2 : m (2H) à 1.77 ppm

$\text{FcCH}(\text{C}_6\text{H}_5)$: s (1H) à 4.89 ppm

C_6H_5 : m (5H) à 7.30 ppm

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (1H) à 4.10 ppm

m (2H) à 4.14 ppm

m (1H) à 4.31 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.19 ppm

SM m/e (%) :

291 (M^+ : 100%)

275 (FcCHPh^+ : 27.17)

186 (Fc^+ : 21.54)

153 (12.97)

137 (31.47)

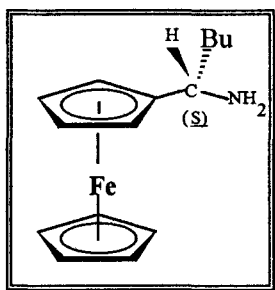
121 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{Fe}^+$: 15.24)

56 (Fe^+ : 2.68)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 70.13 ; H : 5.88

trouvé (%) : C : 70.32 ; H : 5.97

ferrocényl-1-pentylamine (**18**)

M = 271

Huile jaune

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (40%) / éther de pétrole (55%) / méthanol (5%)

La ferrocényl-1-pentylamine est la dernière fraction recueillie.

L'imine intermédiaire non hydrolysée par le milieu réactionnel est la première fraction jaune récupérée ; lorsqu'elle est présente, elle est hydrolysée de la manière suivante : addition de 5 ml d'HCl 5N à la fraction récupérée et concentration du mélange à l'évaporateur rotatif puis redissolution dans le minimum de méthanol ; le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 3 heures.

Une extraction à l'éther est effectuée ; la phase aqueuse est neutralisée par NaOH 5N ; l'amine est ensuite extraite à l'éther éthylique.

Rendements : (R)-(**18**) : 61% (à partir de **10a**)

(S)-(**18**) : 88% (à partir de **9**)

Pouvoirs rotatoires :

(R)-(**18**) (ee = 90%) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 27.4° (c 1.14, CHCl₃)

(S)-(**18**) (ee > 98%) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 25° (c 1.08, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃)

CH₃ : t (3H) à 0.88 ppm (³J = 6.8Hz)

(CH₂)₂ : m (4H) à 1.30 ppm

CH₂ : m (2H) à 1.55 ppm

NH₂ : m (2H) à 1.70 ppm

FcCH(Bu) : dd (1H) à 3.60 ppm (³J = 5.6 Hz ; ³J = 7.43 Hz)

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (3H) à 4.11 ppm

m (1H) à 4.20 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.17 ppm

SM m/e (%) :

271 (M+ : 50.47)

214 (M+ - Bu : 100)

186 (12.41)

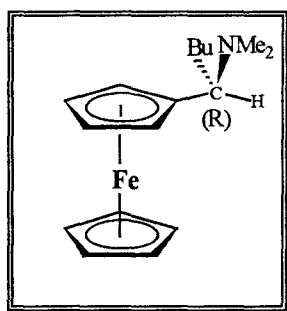
121 (C₅H₅Fe+ : 20.58)

56 (Fe+ : 10.54)

B - AMINE TERTIAIRE :

N,N-diméthyl-(1*R*)-ferrocényl-pentylamine (R)-(21)

C₁₇H₂₅NFe



M = 299

Huile jaune

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther de pétrole (95%) / triéthylamine (5%)

Rendement : 68%

[α]_D²⁰ : - 18° (c 1.3, C₆H₆)

Ee = 90%

RMN ^1H : (CDCl_3)

CH_3 : t (3H) à 0.97 ppm ($^3\text{J} = 6.59\text{Hz}$)

$(\text{CH}_2)_2$: m (4H) à 1.42 ppm

CH_2 : 2 m (1H) diastéréotopiques

m (1H) à 1.55 ppm

m (1H) à 1.70 ppm

$\text{N}(\text{CH}_3)_2$: s (6H) à 1.98 ppm

$\text{FcCH}(\text{Bu})$: dd (1H) à 3.34 ppm ($^3\text{J} = 10.74\text{ Hz}$; $^3\text{J} = 3.17\text{ Hz}$)

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (1H) à 4.01 ppm

m (1H) à 4.07 ppm

m (2H) à 4.11 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.09 ppm

SM m/e (%) :

299 (M^+ : 32.63)

298 ($\text{M}^+ - \text{H}^\cdot$: 12.66)

243 (20.97)

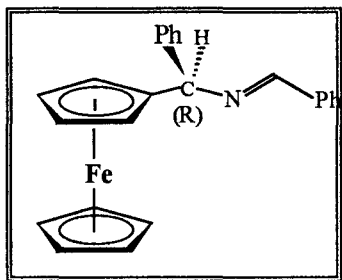
242 ($\text{M}^+ - \text{Bu}^\cdot$: 100)

121 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{Fe}^+$: 17.40)

56 (Fe^+ : 8.61)

IV - IMINES FERROCENIQUES INTERMEDIAIRES :

N-ferrocénylbenzyl-benzylidèneamine (R)-(19)



M = 379

Cristaux jaunes : F = 113°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 140.4° (c 0.94, CHCl₃)

RMN ¹H :

FcCHPh : s (1H) à 5.32 ppm

(C₆H₅) x 2 : m (2H) à 7.87 ppm

m (3H + 2H) à 7.45 ppm

m (2H) à 7.30 ppm

m (1H) à 7.21 ppm

PhCH=N : s (1H) à 7.45 ppm

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (1H) à 4.06 ppm

m (2H) à 4.15 ppm

m (1H) à 4.32 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.09 ppm

SM m/e (%) :

379 (M+ : 100%)

378 (63.77)

275 (FcCHPh+ : 74.12)

121 (C₅H₅Fe+ : 14.35)

56 (Fe+ : 9.44)

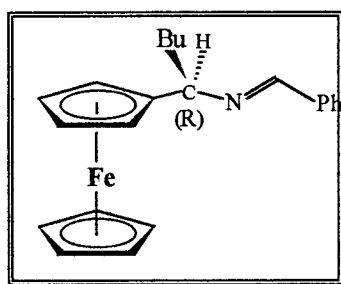
Analyse élémentaire :

calculé : C : 76.01 ; H : 5.58

trouvé : C : 75.91 ; H : 5.76

N-ferrocényl-(1R)-pentyl-benzylidèneamine (R)-(20)

C₂₂H₂₅NFe



M = 359

Huile jaune

$[\alpha]_D^{20}$: - 188.5° (c 3.94, CHCl₃)

RMN ¹H :

CH₃ : t (3H) à 0.80 ppm (³J = 6.64 Hz)

(CH₂)₂ : m (4H) à 1.21 ppm

CH₂ : q (2H) à 1.75 ppm (³J = 7.3 Hz)

FcCHBu : t (1H) à 3.96 ppm (³J = 7.08 Hz)

(C₆H₅) : m (3H) à 7.35 ppm

m (2H) à 7.75 ppm

PhCH=N : s (1H) à 8.25 ppm

Protons ferrocéniques :cycle substitué :

m (2H) à 4.02 ppm

m (1H) à 4.07 ppm

m (1H) à 4.19 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4 ppm

SM m/e (%) :359 (M⁺ : 100)302 (M⁺ - Bu[•] : 24.48)255 (FcCHBu⁺ : 16.72)

212 (12.05)

199 (19.88)

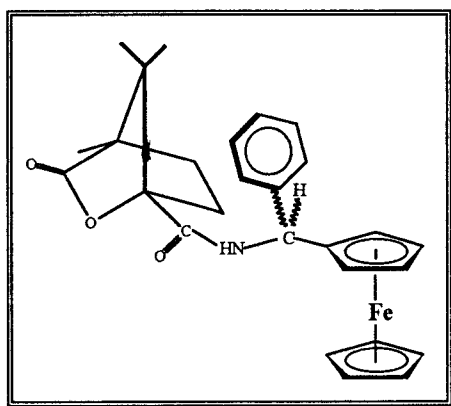
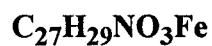
121 (C₅H₅Fe⁺ : 33.19)56 (Fe⁺ : 10.31)Analyse élémentaire :

calculé : C : 73.55 ; H : 7.01

trouvé : C : 73.30 ; H : 7.57

V - AMIDES FERROCENIQUES :

N-(ferrocénylbenzyl)-camphanamide (22)



M = 471

SM m/e (%) :

471 (M⁺ : 100%)

275 (FcCHPh⁺ : 20.54)

153 (10.41)

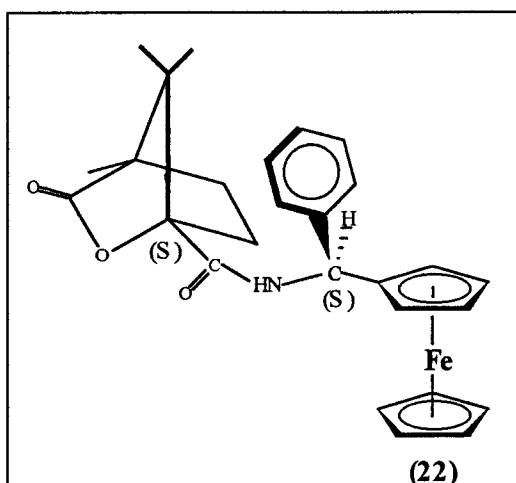
121 (C₅H₅Fe⁺ : 28.05)

56 (Fe⁺ : 8.01)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 68.80 ; H : 6.20

trouvé (%) : C : 68.32 ; H : 6.91

diastéréoisomère 1

Cristaux jaunes : F = 180°C

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (30%) / éther de pétrole (65%) / méthanol (5%)

Rendement : 89%

$[\alpha]_D^{20}$: + 18.2 (c 0.34, CHCl₃)

Ed = 86% ((S)-ferrocénylbenzylamine issue du (S)-phénylglycinol)

RMN ¹H :

CH₃ : s (3H) à 0.85 ppm

CH₃ : s (3H) à 1.09 ppm

CH₃ : s (3H) à 1.10 ppm

NH : m (1H) à 1.62 ppm

-(CH₂-CH₂)- : m (1H) à 1.75 ppm

m (2H) à 1.95 ppm

m (1H) à 2.62 ppm

Fc(CH)Ph : d (1H) à 5.9 ppm (J = 8.28 Hz)

C₆H₅ : m (5H) à 7.30 ppm



Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (1H) à 4.02 ppm

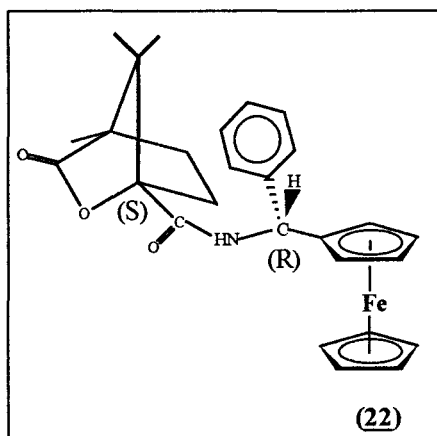
m (1H) à 4.09 ppm

m (2H) à 4.18 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.20 ppm

diastéréoisomère u



Cristaux jaunes : F = 210°C

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther éthylique (30%) / éther de pétrole (65%) / méthanol (5%)

rendement : 89%

$[\alpha]_D^{20}$: - 16.2 (c 0.66, CHCl₃)

Ed = 86% ((R)-ferrocénylbenzylamine issue du (R)-phénylglycinol)

RMN ¹H :

CH₃ : s (3H) à 1.09 ppm

CH₃ : s (3H) à 1.14 ppm

CH₃ : s (3H) à 1.18 ppm

NH : m (1H) à 1.62 ppm

-(CH₂-CH₂)- : m (1H) à 1.70 ppm

m (2H) à 1.95 ppm

m (1H) à 2.50 ppm

$\text{Fc}(\underline{\text{CH}})\text{Ph}$: d (1H) à 5.89 ppm ($J = 8.04$ Hz)

$\underline{\text{C}}_6\underline{\text{H}}_5$: m (5H) à 7.30 ppm

Protons ferrocéniques :

cycle substitué :

m (1H) à 3.91 ppm

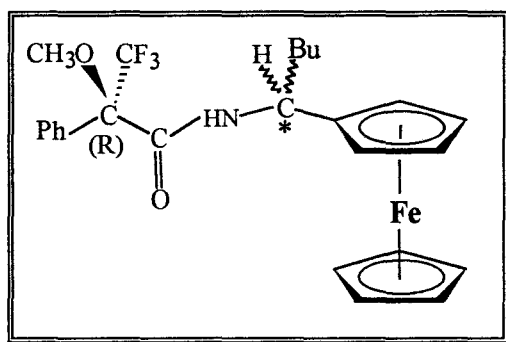
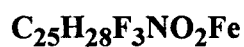
m (1H) à 3.98 ppm

m (2H) à 4.15 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.21 ppm

N-(ferrocényl-1-pentyl)-(R)- α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétamide (**23**)



$M = 487$

SM m/e (%)

487 (M^+ : 100)

378 (18.28)

121 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{Fe}^+$: 14.61)

105 (13.75)

91 (12.17)

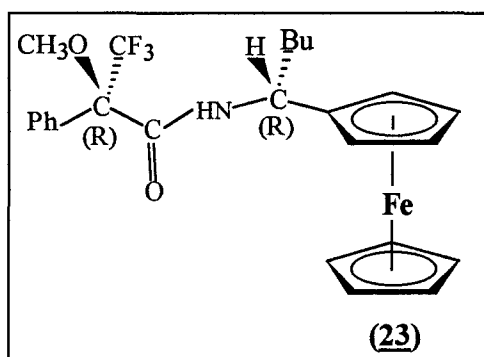
77 (C_6H_5^+ : 9.53)

56 (Fe^+ : 5.68)

Analyse élémentaire :

calculé (%) : C : 61.61 ; H : 5.79

trouvé (%) : C : 62.12 ; H : 6.02

diastéréoisomère I

Cristaux jaunes : F = 64°C

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther de pétrole (95%) / méthanol (5%)

Rendement : 96 %

 $[\alpha]_D^{20}$: + 26.7 (c 1.5, CHCl₃)

Ed = 90% (ferrocényl-(1R)-pentylamine issue du (R)-phénylgycol)

RMN ¹H :CH₃ : t (3H) à 0.90 ppm (³J = 7.16 Hz)(CH₂)₂ : m (4H) à 1.30 ppmCH₂ : 2 m (1H) diastérotopiques

m (1H) à 1.70 ppm

m (1H) à 1.85 ppm

CH₃O : m (3H) à 3.50 ppm

Fc(CH)Bu : m (1H) à 4.75 ppm

NH : m (1H) à 7.05 ppm

C₆H₅ : m (3H) à 7.42 ppm

m (2H) à 7.59 ppm

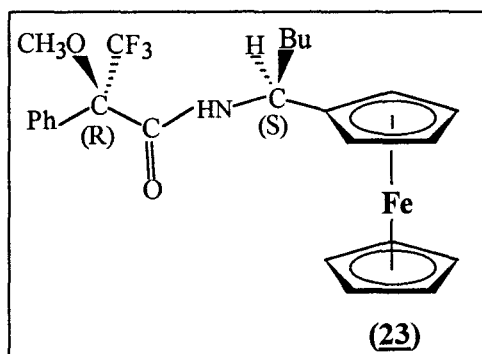
Protons ferrocéniques :cycle substitué :

m (1H) à 3.92 ppm

m (3H) à 4.11 ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.08 ppm

diastéréoisomère u

Huile jaune

Purification par colonne chromatographique de gel de silice : éther de pétrole (95%) / méthanol (5%)

Rendement : 96%

[α]_D²⁰ : - 21 (c 1.34, CHCl₃)

Ed = 90% (ferrocényl-(1S)-pentylamine issue du (S)-phénylglycinol)

RMN ¹H :CH₃ : t (3H) à 0.90 ppm (³J = 6.92 Hz)(CH₂)₂ : m (4H) à 1.30 ppmCH₂ : 2 m (1H) diastéréotopiques

m (1H) à 1.65 ppm

m (1H) à 1.85 ppm

CH₃O : m (3H) à 3.41 ppmFc(CH₂)Bu : m (1H) à 4.80 ppm

NH : m (1H) à 7.05 ppm

C₆H₅ : m (3H) à 7.42 ppm

m (2H) à 7.59 ppm

Protons ferrocéniques :cycle substitué :

m (1H) à 4.10 ppm

m (3H) à 4.15ppm

cycle non substitué :

s (5H) à 4.08 ppm

ANNEXES

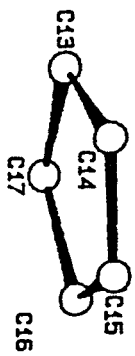
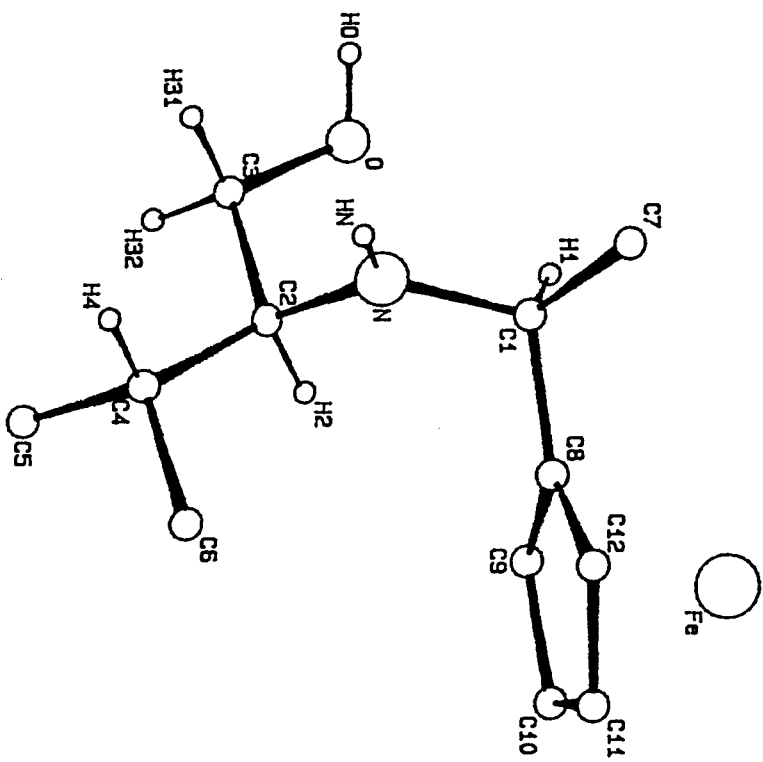


Tableau 1: Coordonnées atomiques et facteurs de température équivalents

$$U_{\text{éq}} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atome	x	y	z	U _{éq}
Fe	0.2374(2)	0.4377(1)	-0.0115(2)	0.0359(4)
C1	0.2134(14)	0.3344(3)	-0.1645(7)	0.030(2)
N	0.2611(12)	0.3176(3)	-0.2797(6)	0.031(2)
C2	0.1253(6)	0.3418(3)	-0.3689(7)	0.032(2)
C3	-0.0736(17)	0.3048(4)	-0.3998(8)	0.038(2)
O	-0.2153(11)	0.2936(3)	-0.3061(6)	0.043(2)
C4	0.2704(17)	0.3584(4)	-0.4638(9)	0.045(2)
C5	0.1402(27)	0.3800(7)	-0.5583(10)	0.085(5)
C6	0.4428(20)	0.4009(4)	-0.4322(10)	0.057(3)
C7	0.3513(22)	0.2981(4)	-0.0885(9)	0.052(3)
C8	0.2699(16)	0.3928(4)	-0.1470(9)	0.032(2)
C9	0.1206(18)	0.4354(4)	-0.1667(9)	0.040(2)
C10	0.2447(20)	0.4825(4)	-0.1478(10)	0.049(3)
C11	0.4698(20)	0.4696(4)	-0.1158(10)	0.046(3)
C12	0.4839(15)	0.4143(4)	-0.1162(9)	0.038(2)
C13	0.0753(38)	0.3958(7)	0.1093(14)	0.097(6)
C14	0.3006(28)	0.4089(8)	0.1434(11)	0.074(5)
C15	0.3230(26)	0.4612(6)	0.1460(11)	0.065(4)
C16	0.1175(30)	0.4827(5)	0.1174(11)	0.066(4)
C17	-0.0361(20)	0.4443(8)	0.0928(12)	0.079(5)

Tableau 2: Coordonnées atomiques et facteurs de température isotropes pour les atomes d'hydrogène

Atome	x	y	z	U
H1	0.0495(14)	0.3290(3)	-0.1495(7)	0.046(7)
HN	0.3654()	0.2944()	-0.2940()	0.046(7)
H2	0.0565(16)	0.3741(3)	-0.3384(7)	0.046(7)
H31	-0.0123(17)	0.2718(4)	-0.4290(8)	0.046(7)
H32	-0.1657(17)	0.3212(4)	-0.4574(8)	0.046(7)
HO	-0.248(4)	0.2619(8)	-0.305(5)	0.046(7)
H4	0.3560(17)	0.3272(4)	-0.4897(9)	0.046(7)
H51	0.145(3)	0.395(2)	-0.611(3)	0.046(7)
H52	0.055(8)	0.3519(8)	-0.593(3)	0.046(7)
H53	0.036(8)	0.093(2)	-0.5325(13)	0.046(7)
H61	0.531(7)	0.411(2)	-0.4961(15)	0.046(7)
H62	0.363(2)	0.4315(10)	-0.405(5)	0.046(7)
H63	0.543(7)	0.3874(9)	-0.376(4)	0.046(7)
H71	0.511(2)	0.303(2)	-0.102(3)	0.046(7)
H72	0.318(8)	0.307(2)	-0.126(9)	0.046(7)
H73	0.310(7)	0.2618(4)	-0.103(3)	0.046(7)
H9	-0.0325()	0.4330()	-0.1884()	0.046(7)
H10	0.1868()	0.5167()	-0.1552()	0.046(7)
H11	0.5827()	0.4933()	-0.0979()	0.046(7)
H12	0.6146()	0.3947()	-0.0988()	0.046(7)
H13	0.0141()	0.3620()	0.0998()	0.046(7)
H14	0.4152()	0.3846()	0.1612()	0.046(7)
H15	0.4557()	0.4798()	0.1641()	0.046(7)
H16	0.0868()	0.5189()	0.151()	0.046(7)
H17	-0.1870()	0.3176()	0.0694()	0.046(7)

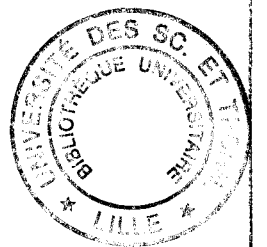
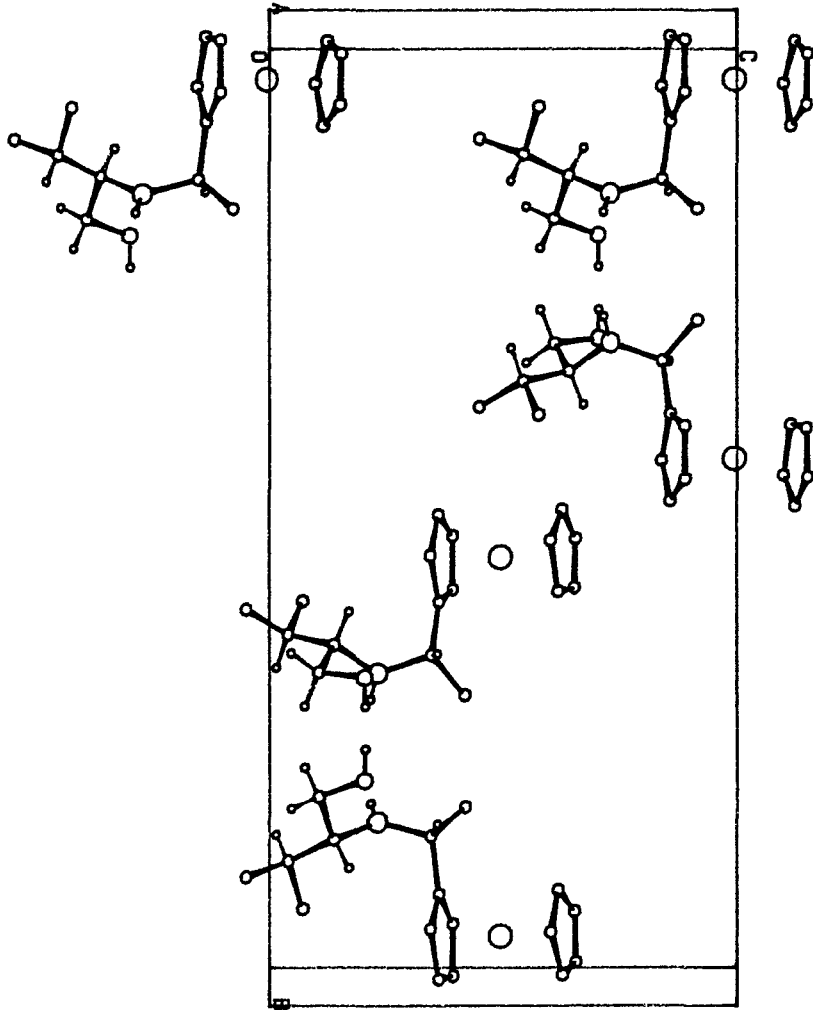
Tableau 3: Distances intramoléculaires et angles

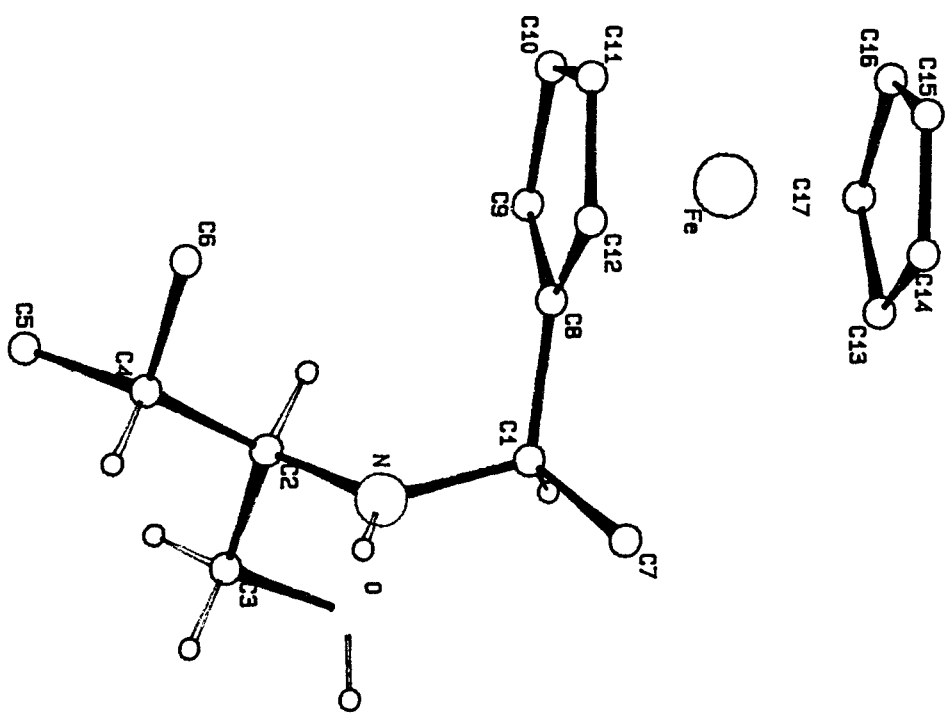
Fe - C8	1.997(10)	C1 - H1	0.980
Fe - C9	1.993(11)	N - HN	0.860(7)
Fe - C10	1.993(11)	C2 - H2	0.980
Fe - C11	2.013(11)	C3 - H31	0.970
Fe - C12	2.000(10)	C3 - H32	0.970
Fe - C13	2.032(14)	C3 - H33	0.970
Fe - C14	2.038(12)	C4 - H4	0.980
Fe - C15	2.051(13)	C5 - H51	0.960
Fe - C16	2.046(11)	C5 - H52	0.960
Fe - C17	2.035(12)	C5 - H53	0.960
C13 - C17	1.397(24)	C6 - H61	0.960
C13 - C14	1.412(23)	C6 - H62	0.960
C14 - C15	1.323(24)	C6 - H63	0.960
C15 - C16	1.356(21)	C7 - H71	0.960
C16 - C17	1.349(20)	C7 - H72	0.960
C8 - C12	1.407(13)	C7 - H73	0.960
C8 - C9	1.401(13)	C9 - H9	0.930(10)
C8 - C1	1.479(10)	C10 - H10	0.930(10)
C1 - N	1.521(12)	C11 - H11	0.930(10)
C1 - C7	1.523(13)	C12 - H12	0.930(10)
C9 - C10	1.406(14)	C13 - H13	0.930(10)
C10 - C11	1.403(15)	C14 - H14	0.930(10)
C11 - C12	1.394(14)	C15 - H15	0.930(10)
N - C2	1.467(11)	C16 - H16	0.930(10)
C2 - C3	1.531(12)	C17 - H17	0.930(10)
C2 - C4	1.482(14)	O - HO	0.820(10)
C3 - O	1.427(12)		
C4 - C5	1.473(15)		
C4 - C6	1.515(14)		

C8 - Fe - C9	41.3(4)	C9 - Fe - C10	41.1(4)
C10 - Fe - C11	41.0(5)	C11 - Fe - C12	40.7(4)
C8 - Fe - C12	41.2(4)	C13 - Fe - C14	40.6(7)
C13 - Fe - C17	40.2(7)	C14 - Fe - C15	41.1(0)
C15 - Fe - C16	41.0(0)	C16 - Fe - C17	38.6(6)
C1 - C8 - C9	125.6(9)	C1 - C8 - C12	126.9(8)
C9 - C8 - C12	107.4(9)	C8 - C9 - C10	107.4(9)
C9 - C10 - C11	109.2(9)	C10 - C11 - C12	106.6(9)
C11 - C12 - C8	109.5(9)	C14 - C13 - C17	105.5(1)
C13 - C14 - C15	109.3(1)	C14 - C15 - C16	107.7(1)
C15 - C16 - C17	110.7(1)	C16 - C17 - C13	106.7(1)
C8 - C1 - N	111.5(7)	C8 - C1 - C7	112.4(8)
C7 - C1 - N	107.2(7)	C1 - N - C2	118.1(6)
N - C2 - C3	109.5(7)	N - C2 - C4	112.2(8)
C3 - C2 - C4	114.5(8)	C2 - C3 - O	111.3(7)
C2 - C4 - C5	114.2(9)	C2 - C4 - C6	112.4(9)
C5 - C4 - C6	106.0(1)		
H1 - C1 - N	108.5(5)	H1 - C1 - C7	108.5(5)
H1 - C1 - C8	108.5(5)	HN - N - C1	121.0(7)
HN - N - C2	121.0(7)	H2 - C2 - N	106.8(5)
H2 - C2 - C3	106.8(5)	H2 - C2 - C4	108.5(5)
H31 - C3 - O	109.4(5)	H32 - C3 - O	109.4(5)
H31 - C3 - C2	109.4(5)	H32 - C3 - C2	109.4(5)
H31 - C3 - H32	108.0(7)	H4 - C4 - C2	108.0(7)
H4 - C4 - C5	108.0(7)	H4 - C4 - C6	108.0(7)
H51 - C5 - H52	109.5(6)	H51 - C5 - H53	109.5(6)
H52 - C5 - H53	109.5(6)	H51 - C5 - C4	109.5(6)
H52 - C5 - C4	109.5(6)	H53 - C5 - C4	109.5(6)
HO - O - C3	109.5		
H13 - C13 - C14	127.2	H13 - C13 - C17	127.2
H14 - C14 - C13	125.3	H14 - C14 - C15	125.3
H15 - C15 - C14	126.2	H15 - C15 - C16	126.2
H16 - C16 - C15	124.6	H16 - C16 - C17	124.6
H17 - C17 - C16	126.7	H17 - C17 - C13	126.7
H9 - C9 - C8	126.3	H9 - C9 - C10	126.3
H10 - C10 - C9	125.4	H10 - C10 - C11	125.4
H11 - C11 - C10	126.7	H10 - C10 - C12	126.7
H12 - C12 - C11	125.3	H12 - C12 - C8	125.3

Tableau 4: Facteurs d'agitation thermique anisotropes

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Fe	0.0398(6)	0.0387(6)	0.02925(5)	0.0059(8)	0.0044(8)	0.0018(7)
C1	0.029(5)	0.023(4)	0.037(4)	-0.002(3)	0.000(4)	0.001(3)
C8	0.041(6)	0.025(4)	0.031(5)	0.001(4)	0.003(5)	-0.001(4)
C9	0.048(6)	0.039(6)	0.031(5)	0.009(5)	-0.002(4)	-0.007(5)
C10	0.080(10)	0.029(5)	0.038(6)	0.004(4)	-0.010(6)	0.049(3)
C11	0.058(7)	0.043(6)	0.038(6)	0.008(5)	-0.001(5)	0.010(5)
C12	0.028(5)	0.046(5)	0.041(6)	0.005(5)	0.007(4)	0.001(4)
C13	0.127(14)	0.106(13)	0.057(9)	0.024(9)	0.050(10)	0.067(12)
C14	0.087(11)	0.109(13)	0.027(6)	0.030(8)	0.017(7)	-0.041(10)
C15	0.080(10)	0.067(9)	0.047(8)	0.005(7)	-0.003(7)	0.011(8)
C16	0.101(12)	0.056(8)	0.042(7)	0.022(6)	0.023(8)	-0.018(8)
C17	0.034(6)	0.156(16)	0.047(8)	0.012(11)	0.006(6)	-0.011(8)
N	0.033(4)	0.026(3)	0.033(4)	0.002(3)	-0.002(4)	-0.009(3)
C2	0.038(5)	0.028(4)	0.030(5)	-0.004(4)	-0.005(4)	-0.003(4)
C3	0.043(5)	0.034(5)	0.036(5)	0.005(4)	-0.012(4)	-0.003(4)
O	0.034(4)	0.044(4)	0.051(4)	0.000(3)	-0.002(3)	0.008(3)
C4	0.050(6)	0.037(5)	0.048(5)	-0.006(4)	0.009(6)	0.004(5)
C5	0.102(11)	0.112(13)	0.040(7)	-0.019(8)	0.012(8)	-0.001(10)
C6	0.063(7)	0.061(7)	0.048(6)	-0.024(6)	0.013(6)	0.005(6)
C7	0.074(7)	0.053(6)	0.030(5)	0.002(5)	-0.011(5)	-0.011(6)





RESUME

Les dérivés ferrocéniques 1,2-disubstitués sont des ligands chiraux efficaces en catalyse homogène asymétrique.

La recherche de nouvelles méthodes de synthèse de précurseurs ferrocéniques dotés de groupes chiraux métallo-orienteurs permettant l'accès à la chiralité planaire est actuellement en plein essor.

Une synthèse énantiosélective de ferrocénylalkylamines chirales (ferrocénylbenzylamine et ferrocényl-1-pentylamine) est présentée.

1 - CHOIX DE L'AUXILIAIRE CHIRAL :

Le (S)-valinol et le (R)-phénylglycinol, aminoalcools naturels, sont choisis comme auxiliaires chiraux. Leur pureté optique ($ee > 99\%$) a été vérifiée.

2 - FIXATION DE L'AUXILIAIRE CHIRAL SUR UNE STRUCTURE PROCHIRALE - SYNTHESE DIASTEREOSELECTIVE :

Deux voies de synthèse permettant d'obtenir les deux configurations inverses du centre chiral créé (carbone α -ferrocénique) sont suivies :

voie 1 : condensation avec le ferrocène-carboxaldéhyde, puis alkylation de l'aldimine (non isolée) par RLi (CH_3Li , PhLi, n-BuLi).

voie 2 : condensation avec la ferrocénylalkylcétone correspondante ($\text{Fc}(\text{CO})\text{CH}_3$, $\text{Fc}(\text{CO})\text{Ph}$, $\text{Fc}(\text{CO})\text{Bu}$), puis réduction de la cétimine (non isolée) par NaBH_4 .

La voie 1 donne un diastéréoisomère très majoritaire ou unique quand R est volumineux (R = Ph, Bu).

La voie 2 est peu diastéréosélective ; elle présente un intérêt limité.

3 - CLIVAGE :

Le clivage oxydant par l'acide périodique des deux séries d'aminoalcools ferrocéniques (obtenus par la voie 1) portant les groupes phényle et n-butyle sur le carbone α -ferrocénique donne :

- les (R)-ferrocénylalkylamines désirées énantiomériquement enrichies, au départ du (R)-phénylglycinol.
- les (S)-ferrocénylalkylamines désirées énantipures, au départ du (S)-valinol

MOTS CLEFS

Ferrocène	Synthèse énantiosélective
Ligands chiraux	Ferrocénylalkylamines
Chiralité planaire	Induction asymétrique